

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1938-1939. — N° 49

Travail du Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Pr J.-F. MARTIN

**LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE
DU
CHORIO-ÉPITHÉLIOME MALIN
POST-MOLAIRE DE L'UTÉRUS**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE et de PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 26 Janvier 1939.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Charles AMBRE

INTERNE DES HÔPITAUX DE LYON

ATTACHÉ AU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA FACULTÉ

Né le 19 Août 1911, à Lyon.

IMPRIMERIE DE TREVoux
G. Patissier

1939

**Le diagnostic précoce
du chorio-épithéliome malin post-molaire
de l'utérus**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1938-1939. — N° 49

Travail du Laboratoire d'Anatomie Pathologique, P^r J.-F. MARTIN

**LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE
DU
CHORIO-ÉPITHÉLIOME MALIN
POST-MOLAIRE DE L'UTÉRUS**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE et de PHARMACIE DE LYON
et soutenue publiquement le 26 Janvier 1939.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Charles AMBRE

INTERNE DES HÔPITAUX DE LYON

ATTACHÉ AU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA FACULTÉ

Né le 19 Août 1911, à Lyon.

IMPRIMERIE DE TREVoux
G. Patissier

1939

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. A. MOREL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN,
PAVIOT, NICOLAS, VILLARD, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. FROMENT
Cliniques chirurgicales	SAVY
Clinique obstétricale et Accouchements	PATEL
Clinique ophtalmologique	BERARD
Cliniques dermatologique et syphiligraphique	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	BONNET
Clinique médicale infantile	FAVRE
Clinique gynécologique	LEPINE (J.)
Clinique Oto-rhino-laryngologique	MOURQUAND
Clinique urologique	COITE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	REBATTU
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	CIBERT
Clinique des maladies infectieuses	TAVERNIER
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	COURMONT
Chimie biologique et médicale	CHALIER (J.)
Chimie organique et Toxicologie	PONTHUS
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	MANCEAU
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie générale et thérapeutique	HERMANN
Anatomie pathologique	CORDIER
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie	J. F. MARTIN
Médecine légale	X.
Hygiène	ARLOING (F.)
Pharmacie et Pharmacologie	Etienne MARTIN
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	ROCHAIX
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un Cours d'Anatomie médico-chirurgicale	MM. THEVENOT (Léon-)
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	GUILLEMINET	DE ROUGEMONT	MORIN
DECHAUME	MORENAS	P. RAVAUT	BERTRAND
BERNHEIM	REVOL	PIGEAUD	CLAVEL
POLLOSSON	ENSELME	CROIZAT	LEVRAT
CHAMBON	SEDALLIAN	DELORE	
EPARVIER	CREYSSEL	JOSSERAND	

Examineurs de la Thèse

M. VORON, *Président*.

MM. J. F. MARTIN, TRILLAT, RHENTER, *Assesseurs*.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation



A MA FEMME ET A MON FILS

En gage de ma profonde tendresse.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Sa vie, toute de travail et de probité, restera pour moi un exemple.

A MA MÈRE

Bien faible témoignage de mon affection.

A MES BEAUX-PARENTS

Hommage de mon affectueuse reconnaissance.

A MON FRÈRE

AUX MIENS ET A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR VORON

PROFESSEUR DE CLINIQUE OBSTÉTRICALE

Au cours de deux semestres passés dans son service, il nous a prodigué les leçons de sa longue expérience. Qu'il trouve ici l'assurance de notre respect et de notre profonde reconnaissance pour l'indulgence qu'il nous a toujours témoignée et l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider notre jury de thèse.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARTIN

PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'affabilité de son accueil, la clarté de son esprit, son enseignement pratique si précis, rendent la fréquentation du laboratoire d'Anatomie Pathologique aussi attrayante que profitable. Tout au long de la préparation comme de la rédaction de cet ouvrage, il n'a cessé de nous prodiguer les conseils les plus éclairés. Qu'il nous soit permis aujourd'hui de lui dire notre gratitude et notre affectueux respect.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TRILLAT

ACCOUCHEUR DES HÔPITAUX

Nous avons été de suite frappé par l'intérêt et la diversité de son enseignement, la vivacité de son jugement, le charme de son esprit. Nous devons beaucoup à ses précieux conseils et le remercions des marques d'intérêt qu'il nous a prodiguées.

Qu'il veuille croire à notre sincère reconnaissance et à notre respectueux dévouement.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RHENTER

ACCOUCHEUR DES HÔPITAUX

C'est dans son service qu'au cours d'une longue suppléance d'externe nous avons pris contact avec l'obstétrique. Depuis, nous avons eu l'honneur d'être son interne, et son brillant enseignement tant universitaire qu'hospitalier a beaucoup contribué à notre formation.

Nous remercions ce maître indulgent et bon d'être parmi nos juges, et le prions de croire à notre respectueux attachement.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FAVRE

PROFESSEUR DE CLINIQUE DERMATOSYPHILIGRAPHIQUE

Nous lui devons les bases cliniques indispensables à toute formation médicale. Plus tard, il voulut bien nous accueillir au Laboratoire d'Anatomie Pathologique. Notre changement d'orientation ne nous a pas permis d'être son interne, mais tout au long de notre carrière médicale, il ne cessa de nous prodiguer ses conseils et de nous manifester son intérêt.

Au Maître, au médecin, dont nous avons, en de douloureuses circonstances, apprécié la bonté et l'infinie délicatesse, nous exprimons aujourd'hui notre reconnaissance et notre affectueux respect.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR COTTE

PROFESSEUR DE CLINIQUE GYNÉCOLOGIQUE

Notre formation professionnelle doit beaucoup à son enseignement clinique. Pendant et depuis un semestre passé auprès de lui, il nous réserva toujours le meilleur accueil dans son service, et nous permit de profiter largement des ressources de celui-ci. Nous le prions d'accepter l'hommage de notre gratitude et de nos sentiments respectueux.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR VILLARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LAROYENNE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHALIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR FAVRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RHENTER

EXTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR TIXIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR LERICHE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GATÉ

MONSIEUR LE DOCTEUR PALLASSE

INTERNAT :

MONSIEUR LE DOCTEUR BONNAMOUR

MONSIEUR LE PROFESSEUR VORON

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROCHET

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RHENTER

MONSIEUR LE PROFESSEUR COTTE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TRILLAT

A NOS MAÎTRES A LA FACULTÉ

Laboratoire d'Anatomie Pathologique (1935-1939)

MONSIEUR LE PROFESSEUR FAVRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARTIN

MESSIEURS LES PROFESSEURS AGRÉGÉS

DECHAUME, CROIZAT, LEVRAT

MÉDECINS DES HÔPITAUX

A NOTRE MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR BANSSILLON

ACCOUCHEUR DES HÔPITAUX

Qui nous a fait le très grand honneur de nous admettre dans sa conférence d'Obstétricat.

Nous le prions de croire à notre dévouement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BROCHIER

ANCIEN CHEF DE CLINIQUE OBSTÉTRICALE

Il a plus d'un titre à notre reconnaissance et sait quelle affection nous portons au maître, au médecin, à l'ami.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PIGEAUD

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROCHET

CHEF DE CLINIQUE OBSTÉTRICALE

A MONSIEUR LE DOCTEUR LYONNET

MONITEUR DE CLINIQUE OBSTÉTRICALE

Qui ne nous ont jamais ménagé leurs conseils et nous ont réservé le meilleur accueil à la Clinique Obstétricale.

A NOS CONFERENCIERS D'EXTERNAT
ET D'INTERNAT

MM. LES DOCTEURS EUVRARD, ROUGIER, DARGENT,
EDEL (in mémoriam)

A NOS CAMARADES D'INTERNAT

Introduction

Bien que nombre de travaux tant français qu'étrangers aient ces dernières années remis le chorio-épithéliome à l'ordre du jour, et que les réactions biologiques de grossesse nous offrent maintenant une arme des plus précieuses contre cette redoutable affection, l'accord n'est pas encore fait sur la possibilité ou l'impossibilité de son diagnostic histologique précoce, que l'on parle de la môle hydatiforme ou de débris retirés par curetage.

Il nous a semblé que depuis la mise au point par Brindeau, H. et M. Hinglais du séro-titrage hormonal, dans l'engouement très mérité suscité par cette méthode nouvelle, l'histopathologie était tenue dans un discrédit injustifié. Nous croyons que, pas plus que celles de la clinique, les données de l'anatomie pathologique ne doivent être négligées quand il s'agit de dépister une affection aussi redoutable que le chorio-épithéliome.

C'est pourquoi nous passerons en revue dans cette étude les divers moyens de diagnostic dont nous disposons actuellement, en nous efforçant à la lumière de quelques observations personnelles ou retrouvées dans la littérature médicale récente, plutôt que d'établir entre

eux une arbitraire hiérarchie, de voir dans quelles conditions on peut, en les unissant, arriver à dépister précocement le chorio-épithéliome.

Nous n'envisagerons ici que le chorio-épithéliome malin de l'utérus, succédant à une môle hydatiforme dûment identifiée, un autre travail étant dès maintenant en cours au Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté sur les formes plus rares de chorio-épithéliomes :

Chorio-épithéliomes ectopiques, chorio-épithéliomes compliqués, chorio-épithéliomes survenant en dehors de toute gestation molaire.

Nous ferons au cours de ce travail plus d'un emprunt à la belle thèse de Merger (Paris 1932), inspirée par Jeannin et Leroux.

Historique

Si maintenant encore le chorio-épithéliome soulève des discussions enflammées, cela ne saurait surprendre celui qui connaît l'histoire de cette maladie. Rarement question fut plus controversée, et qu'il s'agisse d'en accorder la paternité à tel auteur, de lui assigner une pathogénie précise, d'en définir l'origine histologique exacte, toujours les opinions les plus irréductiblement opposées s'affrontèrent.

La plupart des auteurs considèrent l'observation publiée en 1888 par Sängér, de Leipzig, sous le nom de « Déciduome malin métastasant » comme l'observation princeps.

Pourtant, onze ans plus tôt, Chiari, de Vienne, avait présenté « Trois cas de carcinome primaire du fond de l'utérus » qui paraissent bien être des chorio-épithéliomes, dont la nature exacte semble avoir été méconnue. Durante rappelle que dès 1876, Mayer avait donné dans les « Archives de Virchow » une relation très précise d'une semblable tumeur. En 1890, Pfeifer, de Prague, emploie lui aussi le terme de déciduome malin sans avoir lu la publication de Sängér et cite comme analogues aux siens les cas de Mayer et Chiari.

En réalité, c'est Pestalozza qui, en 1891, décrit vraiment une nouvelle forme de néoplasie utérine : Tableau clinique, description anatomo-pathologique, macroscopique et histologique, tout y est. Depuis lors, les publications se multiplient :

En 1893, Sängér rejette le nom qu'il avait le premier lancé et parle cette fois de sarcome déciduo-cellulaire. La même année, Gottschalk met en évidence la fréquence de la môle hydatiforme dans les antécédents des femmes atteintes de cette affection.

En 1894 paraissent l'observation lyonnaise de Paviot, le mémoire, lyonnais aussi, de Nové-Josserand et Lacroix qui sont avec le cas de Blanc les premiers travaux français sur la question.

L'étiologie et l'histogénèse de la tumeur sont discutées dès ces premières observations, et on la voit désignée sous les noms les plus variés. .

Nous empruntons à Trillat et Violet la liste suivante :

Déciduome malin : Sängér, 1^{er} travail, 1888 ; Pfeifer, 1890.

Sarcome déciduo-cellulaire : Gottschalk, 1893

Sarcome infectieux hémorragique : Pestalozza, 1891.

Blastoma chorio-déciduo-cellulaire : Schmorl, 1897.

Tumeur maligne chorio-déciduale : Koenitz.

Déciduo-sarcome de l'utérus : Menge.

Epithélioma de l'épiderme fœtal : Durante, 1896.

Choriome malin : Apfelstedt et Aschoff, 1896.

Chorio-épithéliome malin : Marchand, 1895

Nous pouvons y ajouter les termes de :

Syncytiome : Geist.

Epithélioma ectoplacentaire : Gondre.

Chorio-adénome et chorio-carcinome : Ewing, 1911.

Epithélioma syncytio-ectodermique : Eiermann, 1897.

Epithélioma ectodermo-syncytial : Pick, 1897.

Tous ces noms, et nous en oublions certainement, montrent bien dans quelle incertitude on est, et on sera longtemps encore, touchant l'origine de la tumeur.

Si nous passons rapidement en revue quelques-unes des théories proposées, nous voyons défendre :

A. — L'ORIGINE MATERNELLE.

1° *Théorie du Sarcome.*

L'école anglaise, Hartmann et Toupet en France admettent qu'on se trouve en présence de sarcomes. Les éléments de la néoplasie conjonctive existent avant toute grossesse mais sont modifiés par elle.

2° *Théorie du déciduome.*

Pour Sânger, la tumeur résulte d'une transformation maligne des cellules déciduales. C'est l'opinion partagée par Nové-Josserand et Laroix.

3° *Théorie de l'endothéliome.*

Cette théorie reconnaît bien, comme l'avait déjà soupçonné Pestalozza et affirmé Gottschalk, que la tumeur naît de la villosité, mais croit que c'est de l'endothélium vasculaire maternel que provient le syncytium. Ont soutenu cette théorie : Pfannenstiel, Freund, Waldeyer.

B. — L'ORIGINE FOÉTALE.

En réalité naît et trouve très vite d'ardents défenseurs, l'idée d'une origine foétale de ces troublantes tumeurs.

1° *Théorie dualiste.*

Si dans son lumineux mémoire de 1895, Marchand admet encore une théorie dualiste, le syncytium étant pour lui d'origine maternelle, et les cellules de Langhans d'origine foétale, encore qu'il ait vu sans pouvoir les interpréter des formes de transition entre syncytium et cellules de Langhans, bientôt on voit triompher l'idée d'une origine purement foétale et épithéliale.

2° *Théorie foétale vraie.*

Cette idée découle d'une meilleure connaissance du revêtement de la villosité chorio-placentaire, connaissance en particulier de l'identité d'origine des cellules de Langhans et du syncytium, les unes donnant naissance à l'autre comme l'avait vu Kossmann en 1892, alors que Katchenko, dès 1885, avait cru voir la transformation inverse. Depuis, la réalité de cette fusion des cellules claires a été maintes fois observée (Max Johansen 1897, Spuler 1899), mais surtout emporte la conviction, le travail d'Apfelstedt et Aschoff, en 1897, sur le chorio-épithéliome malin.

Ainsi deviennent caduques les théories intermédiaires.

C. — THÉORIES INTERMÉDIAIRES.

1° *Origine maternelle et épithéliale.*

Certains admettant que le syncytium provient de l'épithélium glandulaire utérin, concluent que la tumeur est comme lui d'origine maternelle et de nature épithéliale.

2° *Théorie de la tumeur mixte fœtale.*

Von Franqué (1896) accordant comme Langhans dans ses premières recherches, une origine mésenchymateuse aux cellules de Langhans et épithéliale au syncytium, il en résulte à ses yeux que l'on se trouve en présence d'une tumeur mixte, d'un carcino-sarcome des villosités chorales.

Il ne faut pas croire que la théorie maintenant classique du chorio-épithéliome, tumeur fœtale et épithéliale, ait conquis d'emblée tous les suffrages. Si Marchand s'y rallia très vite et paracheva son œuvre en proposant en 1898 ce terme si exact de chorio-épithéliome, tous ne le suivirent pas, et sans aller jusqu'à la théorie rétrograde de Veit qui ne veut voir là qu'une tumeur utérine préexistant à la gestation et à peine influencée par elle, bien d'autres restèrent longtemps partisans de la théorie conjonctive. Une commission nommée en 1896 à la Société Obstétricale de Londres conclut à la non existence du déciduome malin en tant qu'entité morbide et lui attribue une nature sarcomateuse banale. Ce point de vue reste jusqu'au mémoire de Teacher en 1902, celui de tous les auteurs anglais.

Toutefois, on peut ainsi schématiser les premiers stades de l'histoire du chorio-épithéliome :

1885 - 1890 : Observations isolées mal classées.

1890 - 1895 : Règne du déciduome.

1895 - 1900 : Discussions histologiques, Acceptation progressive des idées actuellement régnantes.

De 1900 à la grande guerre, les observations se multiplient mais aucun fait nouveau d'importance ne survient. Les discussions se multiplient touchant le diagnostic du chorio-épithéliome, en particulier le diagnostic histologique. Nommons au passage Neumann et Durante. Hitschmann et Critofolletti, en 1911, dénieient toute valeur à l'examen histologique des fragments retirés par curettage, qui restera cependant jusqu'à ces dernières années la meilleure arme du chirurgien. Enfin, au Congrès de Lille, en 1913, les rapports de Proust et Bender et de Pollosson et Violet précisent de façon remarquable l'état des connaissances à cette époque.

Depuis la guerre, les travaux reprennent à une cadence accélérée dans tous les pays ; citons en France : Couvelaire, Levant, Devraigne et Seguy. La séméiologie du chorio-épithéliome est bien établie, le rôle étiologique de la môle hydatiforme s'affirme de plus en plus ; la discussion sur la valeur de l'examen histologique de la môle s'éternise, mais il paraît difficile d'ajouter grand chose aux rapports du Congrès de Lille, de 1913, quand en 1927-28, la découverte d'Ascheim et Zondek semble apporter la solution définitive du problème diagnostique. Ce sont ces auteurs eux-mêmes qui les premiers ont l'idée d'appliquer à la môle hydatiforme et au

chorio-épithéliome leur méthode de diagnostic biologique de la grossesse. Dès 1928, ils constatent une réaction positive dix-huit mois après l'hystérectomie pour chorio-épithéliome. On assiste à une floraison de publications nouvelles, et plus d'un auteur arrive à pratiquer l'hystérectomie sur la foi d'une réaction positive. D'autres sont plus prudents, et dans sa thèse de 1932 inspirée par Jeannin, Merger réclame un supplément d'information avant d'accorder une confiance aveugle au critère biologique.

Dès le début de leurs recherches, Ascheim et Zondek avaient posé le principe non plus d'un diagnostic qualitatif mais quantitatif. Étudiée par Bourg, Friedmann, Ehrardt à l'aide de divers animaux et à partir de l'urine de la femme en observation, cette méthode trouva son plein épanouissement en 1934-35 avec le « Séro titrage hormonal de Brindeau-Hinglais ». Le critère biologique semble maintenant d'une rigueur absolue, c'est l'opinion de la majorité des auteurs. Nous verrons qu'il peut cependant dans certains cas être infidèle ou tout au moins d'une interprétation délicate.

Pendant cette même période, la question du déciduome paraît rebondir. Certains, dont notre maître J.-F. Martin, qui a bien voulu nous confier des coupes parfaitement démonstratives, admettent l'existence à côté du chorio-épithéliome classique, de tumeurs d'origine maternelle, de déciduomes vrais dont la séméiologie rappelle de très près celle du chorio-épithéliome, et dont le diagnostic histologique présente les plus grandes difficultés. Le comportement de ces tumeurs vis-à-vis des réactions biologiques est très mal connu. Plus pro-

ches encore du chorio-épithéliome ces tumeurs décrites sous le nom de « myométriomes » par Durante et Lemeland et dont l'interprétation histologique reste sujette à discussion. Quant à la notion des chorio-épithéliomes bénins, admise en particulier par Couvelaire et Levant, elle vient à son tour compliquer le problème, de même que les trop nombreuses observations plus ou moins probantes de la guérison du chorio-épithéliome par le curettage.

La thérapeutique du chorio-épithéliome a fait ces dernières années l'objet de nombreux travaux :

Thérapeutique par les agents physiques, radium et roentgenthérapie qui ont donné des résultats inespérés chez des malades inopérables, conduisant certains à employer la méthode chez toutes les malades atteintes de chorio-épithéliome, roentgenthérapie systématique des métastases, ou roentgenthérapie post-opératoire.

Discussions sur la thérapeutique chirurgicale, l'hystérectomie élargie à la Wertheim étant abandonnée par la plupart au profit de l'hystérectomie totale avec ou sans conservation ovarienne.

Thérapeutiques biologiques encore dans les limbes, telles l'emploi de sérum de femme enceinte ou accouchée (C. Dickson 1935), et les ultra-filtrats de villosités chorio-placentaires (Massaza 1937).

Terminons enfin ce trop long historique en signalant que tout récemment l'aspect hormonal du problème du chorio-épithéliome a été repris dans un rapport de Fornero au Congrès National de la Société Italienne d'Obstétrique et de Gynécologie.

Diagnostic biologique

Nous éliminerons tout d'abord les innombrables méthodes biochimiques qui ont vu le jour ces dernières années. D'une valeur très discutable comme moyen de diagnostic précoce de la gestation, leur emploi maintes fois proposé comme moyen de diagnostic des gestations pathologiques et molaires s'est vraisemblablement toujours révélé inopérant car aucune de ces « communications préliminaires » n'eut les lendemains annoncés.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE QUALITATIF

Plus intéressantes sont les méthodes purement biologiques. Dès 1914, Abderhalden proposait l'application au chorio-épithéliome de son procédé des anticorps. Cette expérience n'eut aucun retentissement pratique et Frankl ne put mettre en évidence d'anticorps placentaires dans le sérum de trois femmes atteintes de chorio-épithéliome.

Les méthodes utiles firent leur apparition avec la réaction d'Asheim-Zondek. On injecte à des souris impu-

bères pesant 6 à 8 grammes, trois fois par jour, 0 cm³ 5 de l'urine du matin pendant deux jours. On sacrifie les bêtes 96 heures après. Si la réaction est positive, on voit apparaître les trois types de réaction :

R₁, Maturation folliculaire.

R₂, Hémorragies intra-folliculaires.

R₃, Formation de corps jaunes.

Il est nécessaire d'employer plusieurs animaux.

La méthode fut très vite adoptée et après l'observation princeps d'Ascheim, apparut une floraison de travaux dans la littérature allemande avec Roessler, Schultze et Rhonof, Ehrardt, Falbursch puis mondiale.

En 1932, Bourg écrivait : « Si quinze jours après un curettage pour môle la réaction persiste, il se peut qu'il y ait simplement rétention des vésicules. Une réaction qui reste fortement positive après quinze jours nécessite une nouvelle vérification utérine et pose la question de l'éventualité de l'hystérectomie.

Si la réaction persiste plusieurs mois après le curettage, il peut s'agir d'une persistance simple ou d'un chorio-épithéliome.

La réapparition tardive de la réaction, après une ou plusieurs réactions négatives en dehors de toute nouvelle grossesse décèle soit une récidive par persistance de quelques villosités, soit plutôt un chorio-épithéliome.

Une réaction négative persistant depuis plus de six mois après la guérison clinique indique la disparition définitive.

En réalité, Vignes et Mahon ne devaient pas tarder à citer des apparitions plus tardives.

Une remarque s'impose : Bourg opère non selon la

technique originale d'Ascheim et Zondek, mais sur des rats. Il ne fut pas le seul, bientôt chaque auteur opéra sur des animaux différents.

On peut classer ainsi les différentes méthodes de diagnostic biologique applicables à la grossesse comme au chorio-épithéliome.

Emploi d'animaux mâles (sensibles au prolan B seulement). Examen des vésicules séminales :

Davis et Ferrill : Rat mâle impubère.

Megnin et Mme Andréani : Cobaye mâle.

Hinglais, Brouha et Simonnet : Souriceau mâle impubère.

Emploi d'animaux femelles (sensibles à la folliculine et aux prolans A et B) :

Ascheim et Zondek : Les trois types de réactions classiques chez la souris impubère.

Mazer et Hoffmann : Souris castrée, en vue de la recherche de l'œstrus (folliculine).

Siddall : Rats blancs femelles impubères.

Clauberg : Lapine jeune.

Hirsch, Hoffmann : Souris à la puberté.

Friedman, Adèle Brouha : Lapine pubère vierge ou séparée du mâle depuis trente jours.

D'autres emploient les deux :

Bourg : un Rat mâle, une femelle.

D'autres pratiquent concurremment la réaction sur diverses espèces. Cette technique est recommandée par

Brindeau et Hinglais dans les cas douteux ou présentant une importance médico-légale. Seules restent vraiment intéressantes les réactions de Ascheim-Zondek, Brouha-Hinglais-Simonnet, Friedman-Adèle Brouha.

Nous ne parlerons pas des diverses modifications subies par le procédé : Transplant de l'ovaire à examiner dans la chambre antérieure de l'œil, évitant les laparotomies exploratrices ; ou de l'emploi de divers poisons assez voisins de notre gardon (*Acherlognathus intermedius*, *Rhodeus amarus*) chez lesquels la réaction n'est possible que deux mois par an au moment du frai.

TECHNIQUE ET RÉSULTATS

Très vite néanmoins dans la pratique courante on donna la préférence à la Lapine, animal à ovulation provoquée répondant beaucoup plus vite que la souris impubère ; un à trois jours au lieu de huit, résistant bien aux injections, et dont les ovaires sont faciles à vérifier au préalable par laparotomie médiane ou mieux latérale.

La technique varie beaucoup selon les auteurs. Certains partent de l'urine, d'autres du sérum sanguin. Certains, à l'instar de Thales-Martins éthérissent l'urine pour diminuer son pouvoir toxique, et, croient-ils, renforcer la réponse de l'animal ; une curieuse observation de Nelson, de Castro-Barbosa semblerait leur donner raison, où deux réactions furent négatives avec des urines fraîches, alors qu'une troisième fut positive avec l'urine éthérisée, au début d'une gestation.

Le nombre des injections, la dose employée, le temps d'observation varient également.

Si Friedman pratique une seconde injection de 10 cc. d'urine et sacrifie la bête après 24 heures, nombre d'auteurs préfèrent injecter des doses moindres (5 cc.) pendant 2 ou 3 jours et ne sacrifier l'animal qu'au bout de 3 jours.

Le poids et l'âge de l'animal paraissent avoir une importance considérable, et nombre de réactions faussement négatives furent sans doute dues à l'emploi d'animaux trop jeunes dont les ovaires répondent mal à la stimulation hormonale. Ceci cadrerait très bien avec cette hypothèse d'Evans selon laquelle il y aurait antagonisme entre l'hormone de croissance et l'hormone gonadotrope. Quoi qu'il en soit du choix du réactif, la plupart des auteurs procèdent ainsi :

En règle générale, on pratique chez la femme qui vient d'expulser une môle hydatiforme, la réaction d'abord tous les huit jours, puis on espace les réactions de mois en mois et l'on surveille ainsi les malades pendant un an. La persistance d'une réaction positive permet de conclure au développement d'un chorio-épithéliome. Clauberg a voulu même faire d'une modification de la méthode un signe absolu de chorio-épithéliome. Il injecte à une lapine de 1.200 à 1.500 gr. 1 cc. d'urine pendant deux jours de suite, et vérifie après 48 heures l'existence des trois types R_1 , R_2 , R_3 . Une réaction positive commande l'hystérectomie.

Il est en réalité très difficile de fixer de façon très nette par ces procédés la date à laquelle on est en droit de pratiquer l'hystérectomie ; il est utile en tout cas d'at-

tendre plus d'un mois, si non on risquerait d'intervenir à tort. Il faut éviter l'erreur qui consiste à intervenir pour une nouvelle grossesse. Il peut être très difficile de distinguer la simple persistance de villosités molaires quiescentes d'un chorio-épithéliome au début et nous avons vu que Bourg s'autorisait d'une réaction positive seulement pour pratiquer un curettage explorateur, dans les premières semaines tout au moins. Cet auteur, tout comme Erhardt admet la possibilité d'une phase négative dans la réaction.

Mathieu, au contraire, déclare ne pas concevoir comment, alors même que les débris molaires sont en train de se cancériser, la réaction pourrait être négative fut-ce de façon très transitoire. Cette négativité a été en tout cas observée après l'intervention chez des femmes qui devaient cependant mourir plus tard de métastases (Ginglinger, Keller et Limpach). Nous avons vu que la littérature allemande était des plus riches à ce sujet. En Amérique, Mathieu admet que pratiquement 80 % des diagnostics sont faits 20 jours après l'expulsion de la môle grâce aux réactions biologiques. En France, de Guérin-Valmalle et Verdeuil purent faire le diagnostic un mois et demi après le curage digital.

Toutefois, Brindeau et Hinglais admettent que l'on ne peut pas affirmer par ce procédé la dégénérescence maligne avant quatre à six semaines voire même plus. Nous citerons les travaux lyonnais de Voron et Figeaud, la thèse de Michaud inspirée par Voron. Toujours à Lyon, Gonnet, Dargent et Morel écrivent en 1934 : « On ne saurait trop conseiller la pratique très précoce de la réaction d'Ascheim-Zondek dans les suites de couches

hémorragiques ou infectieuses même si elles semblent justiciables du simple curage ou de l'expectative ». La valeur de cette méthode nous paraît plus grande encore dans le dépistage des métastases du chorio-épithéliome après intervention et une réaction positive après hystérectomie indique sans contredit l'existence d'une métastase. Il faut par contre être plus prudent si le chorio-épithéliome a été simplement irradié. Gostimirovic a montré que la maladie passait par les stades suivants : Disparition rapide des types R_2 et R_3 si la guérison est obtenue, alors que R_1 persiste longtemps. Si R_3 réapparaît isolément plus tard chez une femme apparemment saine, il ne faut pas s'affoler, la réaction indique seulement le retour à la normale après la castration sèche par les rayons ou le radium.

DIAGNOSTIC QUANTITATIF

Fels et Rossler, en 1929, proposèrent l'estimation quantitative des hormones gonadotropes en vue d'un diagnostic précoce du chorio-épithéliome.

Ascheim et Zondek en avaient posé les bases dès leurs premiers travaux. Ils avaient défini l'unité souris la plus petite quantité d'urine qui injectée à la souris fait apparaître des phénomènes de lutéinisation au niveau des ovaires. Dans la grossesse, on obtiendrait par litre d'urine un chiffre oscillant entre 4.000 et 6.000 unités souris, dans la môle et le chorio-épithéliome des chiffres

cinq ou dix fois plus forts : 30.000 à 2.000.000 unités souris. Ehrhardt a même trouvé dans deux mâles des chiffres de 260.000 et 520.000 unités. Heerhartz trouva 250.000 U.S. dans un chorio-épithéliome avec métastases.

Toutefois, la réaction est difficile à apprécier chez la souris et réclame une lecture microscopique pour R_3 .

D'autres animaux ont été employés. Bourg se sert de l'unité rat, Brindeau et Hinglais s'inspirant des travaux de Friedman et Adèle Brouha de l'unité lapine. Cette unité a été diversement interprétée par les auteurs et l'on se heurte à des divergences importantes. Il en est de même quand on cherche à établir un rapport numérique entre l'unité lapine et l'unité souris.

Pour Clauberg : 1 U.L. = 100 U.S.

Pour Brindeau et Hinglais : 1 U.L. = 4,5 U.S.

Pour Mathieu et Palmer : 1 U.L. = 1 U.S., à peu de chose près. Ces derniers admettent d'ailleurs qu'il est très difficile de se servir du lapin pour une estimation quantitative.

Ces variations tiennent en partie à ce que certains appellent unité souris la plus petite quantité nécessaire pour provoquer la maturation d'un follicule et non pas comme Ascheim la plus petite quantité nécessaire pour provoquer la transformation lutéinique de l'ovaire. Il importe donc bien de savoir quel type de réaction on recherche : R_1 , R_2 ou R_3 . Dans un travail récent, Zondek dose séparément l'hormone folliculinisante et l'hormone lutéinisante.

Brindeau et Hinglais donnent de l'unité lapine la définition suivante : « L'exacte dose d'hormone nécessaire

et suffisante pour faire apparaître en 48 heures au moins un point hémorragique sur l'un au moins des deux ovaires chez une lapine âgée de trois mois au moins et de 2 kgs environ ». Cette dose est une dose fixe.

On cherche donc à provoquer l'apparition d'un seul follicule hémorragique par des quantités croissantes ou décroissantes de l'humeur à examiner. Une fois ceci obtenu, on sait dans quelle quantité de l'humeur envisagée se trouve une U.L. et par une simple règle de trois on a la concentration par litre. En pratique, il suffit plus simplement de se reporter à une échelle établie une fois pour toutes. Voici quelques chiffres :

<i>Quantités recherchées</i>	<i>Sérum pur</i>	<i>Sérum au 1/10^e</i>	<i>Sérum.. au 1/100^e</i>
500 U.L.	2 cc.		
1.000 "	1 "		
2.500 "	0 cc. 4		
5.000 "		2 cc.	
10.000 "		1 "	
20.000 "		0 cc. 5	
50.000 "			2 cc.
100.000 "			1 "

Brindeau, H. et M. Hinglais comparèrent d'abord leurs résultats à ceux que fournissait la méthode primitive d'Asheim-Zondek et obtinrent des chiffres parallèles par les deux procédés. Ils schématisèrent ainsi : ayant constaté que la concentration hormonale des urines varie beaucoup selon les heures de la journée, ils partirent du sérum sanguin de teneur constante, et après

une série de recherches consignées dans diverses publications de 1932 à 1934, ils pouvaient conclure à la Société de Biologie, le 5 janvier 1935 :

« 1° La disposition de l'hormone gonadotrope du sang après évacuation d'une môle ne se fait pas dans un délai constant, ni suivant un rythme parfaitement régulier.

« 2° Ce n'est pas la durée prolongée de l'élimination qui permet de conclure à l'évolution maligne des restes molaires.

« 3° Le diagnostic précoce de chorio-épithéliome peut et doit être posé avant l'apparition d'un taux très élevé d'hormone dans le sang. Cette élévation extrême ne paraît pas suffisamment démontrée en pareil cas. En outre, elle serait un phénomène trop tardif.

« 4° Le diagnostic peut et doit être posé dans les quelques semaines qui suivent l'expulsion de la môle, par une série de dosages effectués dans le sérum de la malade. Toute série de résultats ascendante faisant suite à une série de résultats descendante commande l'intervention.

« 5° dans les cas que nous avons étudiés, nous n'avons jamais observé de disparition complète de l'hormone suivie de sa réapparition. »

Le séro-diagnostic de Brindeau-Hinglais était né et ses applications ne se bornent pas au seul diagnostic du chorio-épithéliome. Les auteurs ont récemment donné le tableau suivant :

60.000 U.L. et plus = Môle hydatiforme.

25.000 à 60.000 U.L. = Grossesses toxiques

2.000 à 25.000 U.L. = Activité placentaire normale.

500 à 1.500 U.L. = Hypoactivité placentaire très nette sans certitude de la mort de l'œuf.

0 à 500 U.L. = Mort certaine de l'œuf.

Mais de 0 à 150 U.L., zone d'incertitude, possibilité de sécrétion gonadotrope en l'absence de grossesse. C'est la zone d'incertitude ou la zone des erreurs.

Ces chiffres diffèrent sensiblement de ceux qu'avaient donnés les auteurs dans leur premier travail. La zone de grossesse normale était à ce moment envisagée de 1.000 à 4.133 U.L.

Si certains auteurs, comme Bourg, continuèrent à pratiquer les dosages hormonaux dans l'urine du matin, la plupart, en France tout au moins, adoptèrent très vite la méthode. Récemment encore pourtant, Zondek se sert de l'urine et du liquide céphalo-rachidien, n'accordant à l'emploi du sérum sanguin qu'une place de second ordre.

Dans leur article princeps, Brindeau et ses collaborateurs donnaient les résultats obtenus chez 26 femmes suivies après évacuation d'une môle hydatiforme, 22 ayant présenté des suites non compliquées et 4 ayant été atteintes de chorio-épithéliome malin. Tous les diagnostics portés sur la simple étude hormonale furent confirmés par l'évolution clinique et en cas d'évolution maligne par l'intervention chirurgicale.

TECHNIQUE ET RÉSULTATS

Dès qu'on soupçonne une gestation molaire, on pratique un dosage des hormones gonadotropes dans le sérum de la malade.

Pour cela, on injecte, dans la veine marginale de l'oreille de lapines de 2 kgs au moins, préalablement vérifiées par laparotomie des quantités décroissantes de sérum sanguin de la malade en observation. Il est indispensable de se servir d'une seringue à tuberculine exactement calibrée et de rester rigoureusement intra-veineux ; l'injection sous-cutanée intra-musculaire ou intrapéritonéale est beaucoup moins fidèle. Par la plus petite quantité de sérum provoquant l'apparition d'un follicule hémorragique sur l'un au moins des deux ovaires, on connaît la concentration hormonale du sérum. Pour obtenir une approximation suffisante, il est indispensable de se servir d'un nombre suffisant de bêtes. Toute bête morte en cours d'expérience doit être aussitôt remplacée.

Le chiffre obtenu, au moins égal à 50.000 U.L. en cas de môle hydatiforme, commande la thérapeutique.

Un second dosage doit être effectué huit jours après l'évacuation de la môle, puis on pratique un nouveau dosage au 20^e et au 30^e jour, et enfin de mois en mois si le taux n'est pas retombé à zéro.

On peut dresser ainsi une courbe dont la forme a plus d'importance que la valeur absolue des chiffres obtenus, toute courbe ascendante après avoir été descendante implique le diagnostic formel de chorio-épithéliome. La

chute à zéro ne paraît pas avoir jamais été suivie de l'apparition d'un chorio-épithéliome.

Après hystérectomie, la teneur hormonale tombe également à zéro, sauf en cas de métastases.

De nombreuses publications ont sanctionné très vite la valeur de cette méthode, à laquelle leurs auteurs attribuaient récemment un pourcentage de 100 % de succès (51 observations).

Dès octobre 1935, Lantuéjoul et Michon présentent à la Société Nationale de Chirurgie une observation de chorio-épithéliome malin diagnostiquée par la méthode. A la même époque, Bazy, Hinglais et Fort exposent l'histoire clinique d'un chorio-épithéliome inopérable dont le sérum contenait plus de 140.000 U.L. par litre. Dans ce cas où le curettage avait montré la présence de villosités placentaires sans dégénérescence molaire, le diagnostic était déjà fait par l'examen histologique d'un nodule métastatique.

Depuis, les cas se multiplient, Vaudescal et Martin en 1936, Digonnet et Verne en 1937, présentèrent des chorio-épithéliomes diagnostiqués avant l'apparition de tout signe clinique.

Il semble donc que l'on se trouve là en présence d'une méthode permettant un diagnostic extrêmement précoce et donnant aux malades des chances considérables de guérison définitive, l'intervention étant presque toujours pratiquée avant tout essaimage de métastases.

Faut-il cependant abandonner toute autre méthode d'investigation, nous ne le pensons pas et nous retrouverons au cours de la discussion générale quelques observations où les différentes méthodes biologiques

tant qualitatives que quantitatives se sont trouvées en échec.

Par contre, nous voulons indiquer ici même quelques inconvénients du procédé.

L'un, d'ordre pratique plus que scientifique, est son prix élevé : un séro-titrage hormonal nécessite un certain nombre de lapines adultes.

Si, pour y obvier, on se contentait de quelques dilutions de sérum, on n'obtiendrait qu'une approximation insuffisante. Sans grand inconvénient dans le diagnostic de la môle, où la connaissance d'un maximum précis importe peu pourvu qu'on arrive à des taux suffisamment élevés pour empêcher toute contestation (60.000 U.L. et plus), cette façon de procéder devient antiscientifique et passible des plus graves reproches après l'évacuation de la môle. Pour que la courbe dont, peut-être, dépend l'hystérectomie chez une femme jeune et parfois nullipare soit établie correctement, il importe de multiplier les dosages, de serrer du mieux possible le chiffre exact.

Un autre plus sérieux encore nous a été confirmé par notre ami, le Docteur Joud, qui possède une grande expérience de la méthode et a pratiqué lui-même tous les dosages consignés dans nos observations.

Il existe dans les élevages les mieux sélectionnés, chez des bêtes d'âge et de poids égaux, des différences individuelles des plus importantes dans la réponse ovarienne à l'incitation hormonale. C'est ainsi qu'on obtient de véritables « trous » dans la pratique d'un séro-titrage. Voici ce que nous entendons par là : En injectant des doses progressivement décroissantes à des lapines, on peut, à l'examen des ovaires, obtenir une réponse négative.

tive pour une dilution donnée, alors que la bête suivante donnera une réponse positive pour une dilution pourtant plus forte, donc une quantité d'hormone gonadotrope moins élevée (voir obs. 3). Une telle cause d'erreur enlève à la méthode beaucoup de sa rigueur et peut fausser dangereusement les courbes.

Pour échapper dans la mesure du possible à ce reproche, il faut utiliser deux lapines pour chaque dilution, en même temps qu'on multipliera celles-ci.

L'existence de tels « trous » démontre une fois de plus combien est difficile l'établissement d'une règle rigoureusement mathématique en biologie, et doit nous inciter à la plus grande prudence dans l'interprétation des courbes de séro-titrage toutes les fois que les différences constatées entre deux chiffres successifs ne sont pas très marquées.

D'autre part, le très gros écart de chiffre trouvé dans les grossesses normales (2.000 à 25.000 U.L.) par H. et M. Hinglais, rend possible l'erreur avec une nouvelle gestation tout comme par l'emploi des réactions qualitatives d'autant plus qu'il est conseillé d'opérer avant l'apparition des chiffres très élevés.

Avant de clore ce chapitre, signalons encore deux méthodes biologiques :

L'une consiste à titrer l'hormone gonadotrope dans le liquide céphalo-rachidien. Pratiquée en même temps que d'autres dosages dans un cas de môle hydatiforme, par Purje, Kese et Coja, cette méthode a été reprise par certains auteurs allemands dont Ewald, Mandelstamm. Zondek lui attribue une valeur très supérieure au dosage dans le sang, assez infidèle d'après lui. La pré-

sence d'hormone lutéinisante dans le liquide céphalo-rachidien (alors qu'en cas de toxémie gravidique, le liquide ne contient que de l'hormone folliculinisante) commanderait un curettage explorateur. Si celui-ci ne donne que des résultats incertains, on se fiera aux chiffres trouvés dans l'urine et le liquide céphalo-rachidien.

Tout récemment, Zondek a conseillé la recherche de l'hormone gonadotrope dans les tissus de la femme en observation. Il s'est servi tout d'abord de l'implantation des tissus, puis de l'extraction des hormones gonadotropes, suivie d'injection à des souris, méthode plus précise. Il faut employer des tissus frais non nécrosés. On peut partir de n'importe quel tissu, mais les résultats les plus probants sont obtenus à partir de fragments de la tumeur ou de la muqueuse utérine, ou encore de métastases.

Les fragments à étudier sont traités à l'éther (l'éther entraîne certains déchets toxiques sans dissoudre l'hormone gonadotrope), puis broyés avec un mélange de sable et d'eau et secoués pendant six heures au moins. Le liquide surnageant est alors utilisé suivant la technique employée pour le sang ou l'urine.

Zondek admet que le diagnostic de chorio-épithéliome peut être posé avec 500.000 U.S. de facteur folliculinisant si l'on part de fragments de tumeur ou de muqueuse utérine. Quoique moins significative, la présence de 800 U.S. de facteur lutéinisant par gramme confirme le diagnostic de chorio-épithéliome. Zondek exige des chiffres énormes en raison de l'importante teneur en hormones du placenta le plus normal. Par contre, s'il s'agit d'un nodule métastatique extra-utérin, on peut se

contenter de 100 U.S. de facteur lutéinisant par gramme de tissu frais non necrosé.

Cette méthode fort intéressante en apparence a l'inconvénient de nécessiter un outillage spécial et surtout un curettage explorateur. Elle n'a pas encore fait ses preuves et ne saurait, en pratique, détrôner le séro-titrage hormonal.

Diagnostic histologique

Le diagnostic histologique précoce peut être posé de diverses façons : par l'examen de la môle initiale, par l'examen de fragments retirés par curettage, par l'examen d'un nodule métastatique accessible à la biopsie, enfin parfois par l'examen histologique des caillots expulsés par la malade.

Ce dernier procédé ne nous retiendra pas, malgré une observation publiée par Pouey et Dominguez : un caillot rejeté par une de leurs malades contenait un fragment tumoral dont l'examen microscopique révéla la nature chorio-épithéliomateuse ; à vrai dire, ils ne recommandent pas d'examiner systématiquement tous les caillots recueillis, mais ils insistent sur l'intérêt qu'il y a, quand le curettage biopsique ne paraît ramener que des caillots, à examiner soigneusement ces derniers, parce que disent-ils, « quand la clinique fait soupçonner un chorio-épithéliome utérin, dans le plus insignifiant d'entre eux peut apparaître un groupe cellulaire suffisant pour affirmer son existence ».

CURETTAGE BIOPSIQUE

Malgré le réquisitoire prononcé contre lui en 1911 par Hitschmann et Cristofolletti, le curettage biopsique resta longtemps le seul moyen de faire un diagnostic relativement précoce. Certes, il s'agit d'un moyen qui peut être infidèle, auquel Proust et Bender, Couvelaire dans la thèse de Davaris, Trillat et Michon, Merger, n'accordent qu'une créance limitée ; toutefois, il a des défenseurs : Von Velitz, Brindeau et Nattan-Larrier, Violet, Schweitzer. De Rouville et Madon écrivaient avant l'ère du diagnostic biologique : « Il faut une certitude pour faire une hystérectomie, elle ne peut être fournie que par le résultat positif de l'examen microscopique des fragments prélevés par un curettage explorateur ». Nombre d'auteurs auxquels pourtant le diagnostic biologique est familier n'hésitent pas à faire des curettages biopsiques. Nous citerons parmi eux Bourg et surtout Zondek, dont la compétence en matière de recherches hormonales est peu discutable.

On a fait au curettage explorateur le reproche d'être souvent dangereux en amenant des perforations utérines. Le même reproche lui a été fait en cas de néoplasme du corps et plus d'un gynécologue l'emploie encore dans cette affection. D'autre part, alors qu'il existe dans la littérature un nombre élevé de perforations spontanées de l'utérus par chorio-épithéliome, nous n'avons guère trouvé d'autre observation récente

de perforation de l'utérus par curettage biopsique après môle hydatiforme, qu'une observation de Lemeland concernant une tumeur à siège intra-mural qu'il étiquette « myométriome ». Il est bien évident qu'il s'agit là d'une intervention délicate devant être exécutée en milieu hospitalier par un médecin expérimenté, mais on ne doit pas négliger de la pratiquer lorsque le doute plane. Un autre danger serait de favoriser les métastases (Hitschmann). Correa da Costa parle de métastases cervicales après curettage en cas de chorio-épithéliome. Il s'agirait plutôt de greffes, et le rôle du curettage n'est pas absolument démontré.

On lui a reproché de faire croire à une bénignité qui n'existe pas : les mêmes erreurs ont été signalées en bien d'autres matières. Dès qu'il s'agit de biopsie « à l'aveuglette », il est trop clair que seuls les résultats positifs ont une valeur absolue.

Plus grave est le reproche inverse : Vautrin, Zweifel, Handfield ont proposé l'intervention chirurgicale sur les données d'un curettage et devant le refus de leurs malades ont assisté à la guérison de ces dernières. Falbursch, plus récemment, a publié une observation actuellement célèbre, où le diagnostic de chorio-épithéliome porté par Robert Meyer fut infirmé par la réaction d'Ascheim-Zondek et suivi de guérison. Nous devons signaler que Mathieu considère ce cas comme démonstratif de la guérison d'un chorio-épithéliome au début par le curettage. Cette hypothèse, dont on a par trop abusé, vaut peut-être pour certaines guérisons paradoxales, mais ne saurait expliquer toutes les observations publiées, et dans quelques-unes de ces dernières,

il s'agissait de ces chorio-épithéliomes atypiques admis par Ménétrier, Marchand, etc., dont on porte volontiers le diagnostic sur des données trop imprécises. Aussi importe-t-il de se montrer assez sévère pour les caractères de malignité et de ne porter un diagnostic de chorio-épithéliome que sur des aspects typiques.

Personne n'admet plus avec Von Velitz, comme signes de bénignité, la présence de plages de nécrobioses dans les zones de prolifération ou la diminution du nombre des cellules de Langhans avec absence de mitoses, plasmodes et cellules ayant le même caractère malin. De même, on ne saurait se contenter comme signes absolus de malignité des aspects suivants : pénétration de la muqueuse, même par des cellules atypiques ; aspect fibrineux et hémorragique autour des éléments de prolifération (Bauer), et moins encore simple prolifération des plasmodes et des cellules de Langhans (Voigt). Certes, ces divers signes, et plus encore la présence de plasmodes dans les veines (Novak) donnent une présomption de chorio-épithéliome, mais pour affirmer catégoriquement ce diagnostic il est nécessaire de constater des aspects plus caractéristiques.

1° Si l'on tombe sur des villosités reconnaissables, le stroma habituellement œdémateux, parfois scléreux, ne présente aucune particularité pathognomonique, par contre, le revêtement laisse échapper en certains points des bourgeons néoplasiques contenant en proportion variable les deux éléments fondamentaux suivants : plasmodes dérivés du syncytium normal et cellules mononucléées dérivées de la couche de Langhans.

Les plasmodes prennent l'aspect de masses protoplasmiques multinucléées. Les noyaux habituellement très foncés, riches en chromatine se divisent rarement par karyokinèse, les divisions directes au contraire sont fréquentes. Le protoplasma granuleux comprenant de petites vacuoles se colore assez fortement. Leur morphologie échappe à toute description. A côté de larges bandes d'une centaine de μ , on voit des bourgeons sessiles ou pédiculés, de toutes tailles.

Les cellules se colorent moins fortement, leur noyau pâle, fréquemment en mitose, contient un ou deux nucléoles : leur protoplasma surtout condensé à la périphérie forme un fin réticulum. De forme arrondie, ces cellules peuvent devenir polygonales par tassement. Leur volume est souvent très augmenté par rapport à celui des cellules de Langhans de la villosité normale approchant du volume des cellules déciduales. On connaît, depuis Marchand, l'existence de formes intermédiaires entre les cellules de Langhans et le syncytium. Ces formes se trouvent aussi bien dans le chorio-épithéliome que dans la villosité normale.

2° Si l'on tombe en pleine tumeur, les éléments précédents se retrouvent identiques, mais leur prolifération revêt les aspects les plus divers, on note des lacs sanguins, de dimensions variables, où circule, sans interposition d'endothélium, le sang maternel. Macroscopiquement, on est frappé par l'aspect bleuté, ecchymotique, télangiectasique de la tumeur. Au microscope, c'est un fouillis de bandes tumorales disposées en guirlandes, creusées de lacunes gorgées de sang, hérissées

sées de bourgeons, anastomosées en tous sens et frappées par endroits de nécrobiose. L'ordonnance normale des plasmodes à la périphérie des cellules de Langhans n'est nullement conservée. La prolifération intense est signée par le nombre considérable des mitoses anarchiques qui va de pair avec les atypies nucléaires les plus accusées.

La proportion entre plasmodes et cellules claires est des plus variables, soit que les deux éléments s'équilibrent, soit que l'un des deux domine; étouffe l'autre, d'où le nom de syncytiome parfois employé quand les plasmodes l'emportent.

3° Si le curettage a touché la musculieuse, et c'est, tout au moins du point de vue de l'histologiste, la condition la plus favorable, on assiste à son envahissement. Des plasmodes s'infiltrant entre les fascicules musculaires, pénétrant plus ou moins profondément, les vaisseaux peuvent, eux aussi, voir leurs tuniques perforées et on surprend quelquefois des éléments tumoraux en pleines veines utérines.

Les plasmodes ne sont pas seuls à essaimer. On trouve également des cellules mononucléées dans les interstices musculaires, les gaines celluleuses périvasculaires. On en trouve même, et cela se voit évidemment mieux sur les pièces opératoires que dans les produits de curettage, très loin de tumeur initiale. Ces cellules migratrices : « Wanderzellen » des auteurs allemands, assez volumineuses, ont de tous temps intrigué les histologistes. D'abord considérées par la plupart comme d'origine fœtale, elles sont d'origine maternelle, fait

entrevu par Durante qui croyait à une réaction déciduale à distance. Plus récemment, Leroux et Isidor seraient arrivés par des colorations à la laque ferrique, imprégnant électivement les myofibrilles, à mettre en évidence la nature musculaire de ces éléments. On ne peut donc se contenter de leur présence pour affirmer l'envahissement du muscle par la tumeur. Quoi qu'il en soit, il ne s'agit pas d'éléments fœtaux et si leur prolifération est très intense, on pourrait admettre que l'on n'est plus en présence d'un chorio-épithéliome pur, mais de ce que Leroux et Merger appellent chorio-épithéliome avec association d'hyperplasie déciduale, hyperplasie dont le degré de malignité n'est pas encore déterminé, voire même dans certains cas d'une tumeur purement maternelle : le myométriome (Lemeland) tumeur assez mal connue et dont on ne possède guère que les deux observations de Durante et de Lemeland consignées dans la thèse de Gros.

Pour l'instant ces tumeurs ne peuvent être séparées complètement du chorio-épithéliome dont elles ont le comportement biologique ; et le plus souvent d'ailleurs l'aspect histologique du chorio-épithéliome infiniment plus fréquent est suffisamment caractéristique.

Une erreur assez grave serait cependant possible : prendre après un avortement molaire une réaction déciduale atypique, mais sans prolifération d'éléments fœtaux pour un chorio-épithéliome au début, avec prédominance des cellules claires. Certaines cellules déciduales à noyau irrégulier donnent d'autant mieux le change que les cellules claires peuvent, nous l'avons vu, atteindre des dimensions importantes. Notre maître,

M. le Professeur Martin nous a une fois évité une erreur de cet ordre en nous montrant au pourtour des cellules suspectes une mince couche de substance collagène. Cellules conjonctives différenciées par l'hormone lutéinique, les cellules déciduales conservent ce caractère majeur des cellules conjonctives de toujours être accompagnées de collagène. Si mince que soit la couche de collagène, elle est habituellement visible avec les méthodes courantes de coloration ; elle peut toujours être mise en évidence par des techniques spéciales (Trichrome de Masson).

BIOPSIE D'UN NODULE METASTATIQUE

Facile quand le nodule siège dans le vagin, ou à la vulve, cet examen a également pu être pratiqué sur des nodules cutanés. Ces nodules bleutés, s'ulcérant facilement, sont assez caractéristiques. Guinglimger en a trouvé dans le cuir chevelu.

La tumeur revêt les caractères histologiques que nous avons décrits à propos du curettage utérin et le diagnostic en est d'ordinaire facile.

L'examen de nodules vulvo-vaginaux peu de temps après l'expulsion d'une môle, ou même pendant l'évolution intra-utérine de la môle, a pu dans quelques cas exceptionnels montrer des villosités molaires sans signes de dégénérescence. Mais la guérison par électrocoagulation, ou excision chirurgicale de nodules chorio-épithéliomateux typiques est bien connue, voire

même leur guérison spontanée, (Hofmann), aussi faut-il être très prudent avant de conclure à la bénignité du processus initial, car la tumeur primitive continue à évoluer alors même qu'un examen histologique trop rapide ou la disparition des nodules sous-muqueux ou sous-cutanés inclinent le médecin et la malade vers une confiance injustifiée. Notre observation 2 contient la relation d'une guérison spontanée qui empêcha de pratiquer la biopsie projetée, alors que la malade devait bientôt mourir d'une métastase cérébrale.

Enfin une autre hypothèse doit être envisagée : c'est celle d'un chorio-épithéliome primitif du vagin ou de la vulve. De la présence d'un nodule chorio-épithéliomateux authentifié, peut-on inférer à coup sûr, l'existence d'un chorio-épithéliome utérin, et pratiquer une hystérectomie ? Ce n'est pas absolument certain et des observations ont été publiées qui prouvent l'authenticité du chorio-épithéliome primitif du vagin (Schmort, Pick, Dupley, Mallet-Guy). D'autre part, il ne faut pas se contenter d'un examen hâtif des pièces opératoires, mais multiplier les incidences de coupes et ne pas hésiter à soumettre à l'examen histologique tout point suspect avant de conclure que l'utérus a été enlevé inutilement.

Ces faits sont toutefois rares et encore trop mal connus pour peser sur la décision du chirurgien, aussi semble-t-il logique après l'excision d'un tel nodule de considérer l'hystérectomie comme indiquée, même si l'utérus paraît bien involué.

PRONOSTIC HISTOLOGIQUE DE LA MOLE

Ce serait le moyen de diagnostic le plus précoce, puisque le résultat peut en être obtenu environ 48 h. après l'expulsion de la môle. Malheureusement ce pronostic n'est pas toujours facile, mais nous croyons qu'il est cependant possible dans certains cas, de prévoir le chorio-épithéliome dès le stade molaire.

Il est des môles qui présentent histologiquement tous les signes de la malignité, et nous croyons que ces dernières, à condition de bien définir ce que l'on appelle môle maligne, donnent pratiquement, toujours naissance à des chorio-épithéliomes. D'autres môles, d'aspect extrêmement bénin, peuvent dans des cas d'ailleurs exceptionnels, dégénérer également. Entre les deux, toute une série de môles que nous appellerons suspectes faute d'un meilleur terme, et qui peuvent évoluer de façon très variable.

Ce pronostic histologique de la môle, est une des questions les plus controversées. Merger qui conclut à l'impossibilité d'un tel pronostic, a bien résumé les diverses opinions proposées.

Certains, croyant ce pronostic possible, ont donné comme signes de bénignité les aspects suivants : infiltration leucocytaire en dehors de toute infection (Durante et Paquy), épaissement de la caduque (Maygrier et Haller). En réalité, ces signes d'une interprétation très difficile n'ont pas été retenus.

Parmi les signes de malignité, certains, telle la sclérose du stroma (Maisin) ou la pénétration dans le stroma de la villosité des cellules de revêtement (Neumann) se voient dans les môles les plus bénignes par leur morphologie et leur évolution. Nous accorderons un peu plus d'intérêt à l'importance de la prolifération du revêtement. La prolifération en surface, laissant indemne la caduque, quelle qu'en soit l'activité, ne saurait en aucun cas être interprétée comme un signe de malignité, et on peut rencontrer six ou huit assises cellulaires, voir plus, sur des môles bénignes. Au lieu d'indiquer une malignité en puissance, ce signe serait tout simplement pour Keller une réaction de la môle à des conditions défavorables à sa nutrition.

Quant à la pénétration de la caduque par le revêtement villositaire, elle se voit dans toute villosité normale et ne peut donc prendre en cas de môle une signification inquiétante.

Il en est de même, encore qu'on l'observe un peu moins souvent, sur la villosité choriale normale, de l'irruption hors de la couche plasmodiale des cellules de Langhans, invoquée par Noccioli.

Reste donc un seul élément, la monstruosité des éléments proliférés : placards plasmodiaux énormes, nombreuses figures de kariokinèse, et à côté de ces éléments en pleine vitalité, d'autres en voie de nécrobiose avec signes de souffrance de noyau et du protoplasma : karyorrhexis, hyalinisation du protoplasma ; voilà bien la malignité histologique, et certains auteurs tels Lévy-Solal, Dupont et Mérat n'hésitèrent pas à pratiquer l'hystérectomie sur de telles données, tandis qu'Hugue-

nin affirme qu'il n'est pas forcé qu'une telle môle soit suivie de chorio-épithéliome. Pour Couvelaire (Thèse de Davaris) « est maligne sur le terrain histologique, une tumeur qui s'infiltré dans les tissus sains ou essaime à distance », et pour Leroux et Merger « la malignité histologique est d'ordre morphologique pur » ; il serait impossible pour eux de la transporter en clinique.

La môle hydatiforme est par excellence la tumeur où un aspect histologique isolé ne doit pas faire conclure trop vite à la malignité clinique, et bien rares paraissent les môles où en multipliant les prélèvements on ne trouverait pas quelque placard de prolifération cellulaire exubérant.

S'ensuit-il que le pronostic en soit impossible, sur les seules données de l'histologie ? Cette notion admise par la plupart des auteurs a été fortement combattue ces temps derniers par Hertig de Boston. Grâce à l'aide de tous les médecins, chirurgiens et accoucheurs de New-England, il put se procurer les blocs, coupes et observations complètes de plus de cent cas de môles. Il essaya d'établir un rapport entre l'aspect morphologique de la môle et sa destinée et pense avoir obtenu des résultats. Il admet que certaines môles sont bénignes, en se basant sur les caractères suivants :

1° Epithélium chorial normal.

2° Hyperplasie bénigne, légère mais indiscutable, sans mitoses ou anaplasie.

3° Hyperplasie bénigne légère ou marquée avec quelques cellules en anaplasie.

Il entend par ce terme cellules à noyau augmenté de dimensions, irrégulièrement hyperchromatique et prenant fortement les colorants.

Hertig donne les résultats d'une étude préliminaire de vingt-quatre observations. Il en classe douze selon la gradation suivante : bénignité, bénignité probable, bénignité possible. Une seule de ces observations, classée bénignité possible fit exception à la règle qu'il venait de formuler et un chorio-épithéliome se développa ultérieurement. Dans les douze autres observations il porta les diagnostics de malignité, malignité probable, malignité possible en se basant sur un ou plusieurs des caractères suivants :

1° Invasion du stroma villeux par des éléments chorio-épithéliaux relativement indifférenciés.

2° Anaplasie modérée ou marquée de l'épithélium avec ou sans activité mitotique.

3° Prolifération, analogue à ce qu'on voit dans les cultures de tissus, d'éléments chorio-épithéliaux, habituellement en assez grosses masses poussant à la surface d'un lac sanguin.

De ces douze dernières môles, huit donnèrent des chorio-épithéliomes.

Il conclut donc que l'opinion d'Hitschmann est par trop catégorique et conseille l'étude de plusieurs coupes et de débris de curetage au moment de l'ablation de la môle. Si ces 24 observations ne lui permettent pas de formuler de conclusions définitives, il croit maintenant être bien près de pouvoir en arriver là.

Avant lui, Ewing étudia bien les signes de malignité de la môle, mais n'en donna pas une classification très précise, alors qu'il divisa en chorio-adénome, chorio-carcinome et endométrite syncytiale, le cadre du chorio-épithéliome.

Nous n'avons pu disposer d'un matériel aussi riche que celui des auteurs américains et si nous avons examiné un certain nombre de môles, les documents cliniques nous ont souvent manqué, et presque toutes nos demandes de renseignements sont restées sans réponses.

Aussi sommes nous arrivés à des conclusions beaucoup moins précises. Toutefois dans certains cas, les caractères histologiques rencontrés nous ont paru assez nets pour imposer le diagnostic ferme de malignité. Ce fut le cas dans nos observations 2 et 3. Plus que sur un signe particulier, nous nous basons sur l'aspect général de la coupe, quelques môles donnant dès le premier coup d'œil, l'impression de véritables chorio-épithéliomes, encore que l'appréciation de la pénétration dans le muscle utérin, ou de l'essaimage à distance des éléments suspects nous fasse forcément défaut. Une fois (fig. 4) nous avons pu saisir un fragment de plasmode faisant irruption dans un vaisseau maternel, mais ce fait à lui seul n'aurait pu nous faire porter un pronostic trop sombre car on rencontrerait de tels aspects dans toute grossesse jeune (Veit).

Nous exigeons pour porter le diagnostic ferme de malignité de rencontrer *sur plusieurs coupes* ces images de monstruosité cellulaire, de prolifération anarchique.

voisinant avec des aspects dégénératifs dont nous avons parlé au début.

Nous considérons la malignité comme très probable si on ne les trouve qu'en un point ou tout au plus en deux points éloignés avec une intensité et une étendue très variable. Nous réservons notre pronostic en présence de seulement quelques noyaux atypiques en mitose. Nous avons vu cet aspect sur une môle qui donna ultérieurement naissance à un chorio-épithéliome (l'observation de cette malade figure dans la thèse de Michaud).

Une chose est indispensable si l'on veut que l'examen d'une môle puisse donner des résultats intéressants : c'est d'avoir en main des fragments pris autant que possible à distance les uns des autres.

Sur nos trois observations, deux fois (obs. 2 et 3) le diagnostic ferme de malignité fut posé ; dans notre observation 1, le premier examen avait fait conclure simplement à une malignité probable et on vit pus tard apparaître des figures de malignité absolument caractéristiques en coupant plus profondément dans les mêmes blocs (voir fig. 1). Toutes trois furent suivies de l'apparition de chorio-épithéliome. Au contraire, deux môles que nous avons considérées comme bénignes, évoluèrent favorablement. Une des malades encore en observation présente des réactions biologiques négatives et un excellent état général. Nous croyons donc que, s'il est très difficile d'affirmer sur la simple vue des coupes, la bénignité ultérieure d'une môle hydatiforme, il est souvent plus facile de porter un diagnostic précis de malignité en présence de certains aspects histologi-

ques. Le fait qu'en l'espace d'un an nous ayons pu prévoir dès le stade molaire, l'apparition des trois chorio-épithéliomes malins, alors que les méthodes biologiques de diagnostic donnaient des résultats d'interprétation difficile, voire même une fois erronées, nous paraît du plus haut intérêt. Nous pensons que l'examen histologique des môles hydatiformes ne doit pas être abandonné, mais au contraire systématiquement pratiqué et que, à condition d'être confiée à des histologistes compétents, cette méthode est appelée à rendre des services éminents.

Nous en dirons autant du curettage biopsique et récemment nous avons vu poser à deux reprises le diagnostic de chorio-épithéliome chez des femmes curettées pour des métrorragies dont, en l'absence d'antécédents molaire connus, l'étiologie paraissait impossible à établir. Si pour reprendre l'expression de Pestalozza, le « verdict du microscope » n'est pas absolument infail-
libre, les erreurs nous paraissent extrêmement rares et les hystérectomies injustifiées, pratiquées sur les indications de l'histopathologiste se compteraient sur les doigts de la main.

Diagnostic clinique

Un peu perdu de vue par certains depuis l'essor des méthodes biologiques, il doit reprendre sa place à côté des méthodes de laboratoire.

LES ELEMENTS DU DIAGNOSTIC POSITIF

1° ETIOLOGIE

Nous avons dès le début, limité notre étude au chorio-épithéliome utérin post-molaire, mais il n'est pas indifférent de le situer par rapport aux autres chorio-épithéliomes envisagés selon la nature de la gestation causale. Nous laisserons de côté les chorio-épithéliomes tératomes qui, s'ils se rapprochent de ceux que nous étudions par leurs caractères histologiques, leur mode de dissémination et leur comportement biologique, en diffèrent trop par leurs conditions d'apparition (hommes, fillettes, le plus fréquemment).

Suivant les auteurs on peut dresser le tableau suivant, ne visant que les chorio-épithéliomes à siège primitif utérin.

AUTEURS	NATURE DE LA GESTATION CAUSALE		
	<i>Môle</i>	<i>Accouchement</i>	<i>Avortement</i>
Briquel	42,5	23,1	34,3
Pollosson et Violet	46,4	22,7	30,9
Switalski	48	26	26
Cottalorda	50	20	30
Merger (d'après 193 cas recueillis dans la littérature)	64	12	24
Merger d'après 14 cas personnels) ..	85,7	7,1	7,1
Sherman	45,7		

Le manque de réponses à nos demandes de renseignements, ne nous permet pas de donner des chiffres personnels, mais nous croyons que le chorio-épithéliome succède presque toujours à une môle, beaucoup plus rarement à une gestation à terme, et nous pensons avec Merger que les erreurs viennent du fait que nombre de placentas d'accouchement et plus encore d'avortement, ne sont pas examinés. Keller et Adrian ont tout récemment insisté sur le rôle de la dégénérescence molaire dans l'étiologie des avortements précoces et sur 96 curettage ayant ramené des villosités fraîches, ils ont trouvé à l'examen histologique 5 môles totales et 16

môles partielles. Aussi, nombre de chorio-épithéliomes considérés à tort comme succédant à des avortements banaux paraissent bien suivre des môles méconnues, soit que les vésicules petites et flétries aient passé inaperçues à un examen trop rapide, soit que la môle strictement histologique ne fut visible qu'au microscope.

Plus intéressante à connaître encore, est la fréquence de la dégénérescence maligne en cas de môle hydatiforme. Suivant les auteurs, on note les pourcentages suivants :

Black	1 %
Sunde	5 %
Brews	8,3 %
Oster	9 %
Cottalorda	9 %
Merger	9 %
de Senarelens	13 %
H. et M. Hinglais	16,7 % (sur 51 cas)
Weil-Spire	41,6 % (sur 12 cas seulem ^t)
Phaneuf	44,4 % (sur 9 cas seulem ^t)

Le chiffre de Black nous paraît notoirement insuffisant, quant à ceux de Phaneuf et Weill-Spire, basés sur des cas trop rares, ils ne peuvent manquer de suggérer l'idée d'une série particulièrement grave. Là encore, nous n'osons guère faire état de chiffres personnels, car sur huit môles que nous avons personnellement observées au cours de notre internat, ou dont nous avons pu examiner les coupes, quatre donnèrent naissance à des chorio-épithéliomes, proportion qui nous paraît mani-

festement trop élevée. La plupart des statistiques portant sur un nombre suffisant d'observations, donnent un pourcentage de 8 à 10 % au moins de transformations malignes en cas de môles reconnues. Nous ne saurions donc avec Brooke-Bland, proposer l'hystérectomie en présence de toute môle. Certains américains la pratiquent encore et Szathamary la conseille pour toute môle après 40 ans.

Contrairement aux idées anciennes, le genre de môle, à petits ou à gros grains, n'influe nullement sur le pronostic. Quant aux môles embryonnées, contrairement aux idées anciennes, elles sont d'un aussi mauvais pronostic que les autres (Cf obs. 1). L'existence de chorio-épithéliomes accompagnant ou suivant une grossesse à terme, en est la meilleure preuve (cas d'Elliot, de Gonnet, de Lull, d'Opocher, de Chioholm, de Funke).

La notion d'âge paraît peu importante. Les cas publiés avant la puberté concernent des tératomes, les cas publiés chez des femmes âgées, ménopausées depuis longtemps, sont discutables pour la plupart (70 ans dans une observation de Dorr et Cuttler). Ils concerneraient plus souvent des formations déciduales dont la survie prolongée serait fréquente, alors que les villosités placentaires paraissent vouées à une mort assez rapide. La majorité des observations se voit entre 25 et 35 ans ; toutefois, sur 72 môles, Brews trouve 26 femmes de plus de 40 ans ; en réalité la répartition du chorio-épithéliome quant à l'âge, est celle de la parité. Parallèlement une notion classique : celle de la rareté du chorio-épithéliome chez les primigestes, doit disparaître. Si nous n'en rencontrons aucun dans nos observations, non plus

que Michaud dans sa thèse lyonnaise de 1935, il n'en est pas de même dans la thèse de Merger, Briquel trouve 20 primigestes sur 181 chorio-épithéliomes et nous avons relevé un certain nombre de cas analogues dans la littérature. Bien que le chorio-épithéliome se voie un peu plus fréquemment chez les secondipares et les tripares, on doit devant certains signes y songer chez toute femme en période d'activité génitale.

Les antécédents de la malade n'entrent guère en considération. Encore que Jayle et Halpérine aient insisté sur le rôle de la syphilis, Ferré sur l'influence de la condition sociale, d'autres sur les antécédents bacillaires éthyliques, Merger sur 212 observations ne trouve que 13 fois parmi les antécédents des malades, la notion de syphilis ou d'affections gynécologiques antérieures.

2° DATE D'APPARITION

Cette question a été diversement interprétée : on entend généralement par là la date d'apparition des premiers signes cliniques. La tumeur en effet peut se développer alors que la gestation molaire est encore dans l'utérus : mûles perforantes dont on tend à admettre l'identité de nature avec le chorio-épithéliome typique, chorio-épithéliome en cours de gestation (cas de Gonnet, Bamsillon, Marion et Meneault), où la tumeur fut d'abord considérée comme un léio-myome malin. Classiquement le chorio-épithéliome débute entre six semaines et trois mois après l'expulsion de la mûle. Trillat et Violet admettent entre cinq et huit semaines ; il est certain qu'on peut la voir survenir beaucoup plus

lôt ; par exemple chez notre malade de l'observation 3, les hémorragies apparurent dans le mois qui suivit le curettage. Sur 113 cas, Ladinsky place 74 fois le début des accidents au cours des quatre premières semaines. Souvent même il est impossible d'établir une démarcation entre les symptômes de l'avortement molaire, et ceux du chorio-épithéliome commençant ; des chorio-épithéliomes déjà volumineux ont été enlevés trois semaines après l'évacuation de la môle.

Plus rares, mais indiscutables sont les apparitions plus tardives. On considère comme tardif tout début au bout de six mois, mais il est de règle de surveiller pendant un an une femme ayant évacué une môle, et sans même faire entrer en cause certaines apparitions très discutables, vingt ans ou plus après la dernière grossesse avouée par la malade, on peut voir des chorio-épithéliomes survenir dix-huit mois ou deux ans après une grossesse molaire.

Une question assez embarrassante à résoudre est celle des chorio-épithéliomes survenant assez longtemps après une grossesse molaire, alors qu'une gestation suivie ou non d'avortement s'est placée entre les deux, sans qu'on ait cette fois noté la dégénérescence molaire des villosités. Shermann, Ginglinger ont publié des observations de cet ordre ; Shermann considère que le chorio-épithéliome, dans ces cas, succède à la grossesse intercurrente. Ginglinger se borne à poser le problème. Rien ne nous permet à présent de le résoudre, mais peut-être les dégénérescences molaires microscopiques bien étudiées par Keller et Adrian, donneraient-elles une bonne explication de ces faits assez rares en per-

mettant d'invoquer une récurrence de grossesse molaire passée inaperçue.

3° LE TABLEAU CLASSIQUE DU CHORIO-ÉPITHÉLIOME AU DÉBUT

a) *L'Hémorragie.*

Le signe majeur, celui qui frappe le plus les malades, qui les incite à venir se montrer alors qu'elles se croyaient revenues à la santé est le signe le plus banal de la pathologie gynécologique : l'hémorragie.

Souvent il atteint la malade en pleine santé apparente, nous venons de le dire, plus rarement les signes de chorio-épithéliome ne font que continuer ceux de la môle : malgré le curage la femme a continué à saigner et c'est l'aggravation progressive de son état qui amène à penser à la dégénérescence maligne. Certains auteurs considèrent d'ailleurs comme assez fréquent le début, tant clinique qu'histologique du chorio-épithéliome, tandis que la môle est encore dans l'utérus.

Quelle qu'en soit la date d'apparition, cette hémorragie est rarement d'emblée d'abondance considérable, encore qu'on ait pu dans certains cas la voir dès ce stade, mettre en danger la vie de la malade par anémie aiguë. Dans notre observation 1, la malade présenta la veille de l'intervention, alors qu'elle ne saignait que depuis la veille, une hémorragie de 600 gr., qui céda aux moyens médicaux. Presque toujours il s'agit d'un suintement sanguin avec de temps en temps expulsion de caillots. On peut penser au début à un simple retour de couches.

Fait capital, cette hémorragie est indolore. Capri-

cieuse, irrégulière, elle disparaît pour réapparaître sans aucune cause apparente. Contrairement à l'hémorragie pour rétention placentaire avec laquelle on la confond facilement, elle ne cède pas au curettage qui l'aggrave fréquemment. Le repos ne l'améliore que de façon transitoire. Elle se répète et s'aggrave. Il est rare qu'elle affecte le type ménorragique (Pollosson et Violet).

Dans certains cas elle peut entièrement faire défaut, (c'est le plus souvent le cas du chorio-épithéliome intramural), rendant beaucoup plus difficile le diagnostic : obs. 2 de ce travail. Toute femme atteinte de chorio-épithéliome intra-mural n'est pas cependant à l'abri des métrorragies, témoin une observation de Mandelstamm, et la tumeur se comporte alors comme un fibrome sous-muqueux.

b) *L'Anémie.*

Simple conséquence de la persistance du signe précédent, elle ne se voit qu'exceptionnellement dans les premiers stades du chorio-épithéliome. Certaines hémorragies très abondantes du stade molaire peuvent toutefois l'amener dès ce moment.

Elle entraîne chez les femmes atteintes de chorio-épithéliome, une asthénie marquée, souvent même de la dyspnée.

L'amaigrissement est plus rare, de même que les œdèmes.

A l'examen on est frappé dès le premier coup d'œil par l'aspect des malades : pâleur cireuse avec décoloration des muqueuses, parfois un certain degré de subictère. La numération globulaire mesure le degré de

cette anémie. Le chiffre de 3.500.000 est banal. Pollosson et Violet ne trouvèrent qu'une fois le chiffre de 3.200.000 globules rouges. Des chiffres infiniment plus faibles sont cependant fréquents. Merger, (obs. 14 de sa thèse) a trouvé une fois 2.080.000, Riche, Mourgue-Molines, Lonjon et Cabanac, 2.100.000.

c) *L'Examen Gynécologique.*

On ne trouve pas au début, on ne trouve plus d'ailleurs de nos jours, ces énormes utérus du volume d'un utérus gravide de 5 à 6 mois.

L'utérus est un peu augmenté de volume, atteignant tout au plus celui d'une grossesse normale de 2 à 3 mois. Si son volume évoque l'idée d'une gestation en évolution, sa consistance donne également la même impression : les parois utérines sont souples, voire même ramollies, le col et l'isthme participant à cet état spécial et Curtis insiste sur l'importance du signe d'Hégar dans le chorio-épithéliome au début.

Le col reste souvent entr'ouvert et Pollosson et Violet préconisent le toucher intra-utérin, en s'aidant au besoin d'une dilatation aux bougies d'Hégar. On sentirait ainsi une masse sessile ou pédiculée, attachée aux parois de l'utérus.

Moins dure et friable qu'un épithélium du corps, cette masse ne peut être clivée au doigt, ce qui élimine la rétention placentaire. Dangereux en raison des hémorragies qu'il provoque, ce procédé est abandonné par la majorité des auteurs. Violet l'emploie encore en se tenant prêt à pratiquer une hystérectomie vaginale d'urgence, en cas d'hémorragie importante.

Autre signe d'importance, le toucher montre souvent la présence de kystes de l'ovaire : kystes lutéïniques de volume très variable. Tous les degrés peuvent se voir sur les pièces opératoires de la simple lutéïnisation histologique des follicules ovariens jusqu'à des kystes du volume d'une tête fœtale. Leur fréquence a été diversement interprétée, leur signification diagnostique des plus discutées.

De 9,4 % pour Runge leur fréquence monte à 72 % avec Laflotte. Merger qui leur a consacré dans sa thèse un chapitre spécial où il examine minutieusement tous les problèmes que pose leur existence, évalue à 54 % des cas l'existence de kystes lutéïniques cliniquement appréciables et à 77 % celle des kystes macroscopiquement constatables à l'intervention.

Ils furent considérés comme une complication grave en elle-même par la possibilité d'accidents aigus : torsion, incarceration (Cottalorda) et certains les opèrent.

Très fréquents au cours de la gestation molaire (Loriot les croit même présents dans 100 % des cas), ils peuvent après l'évacuation molaire : régresser, persister, augmenter de volume, voire même apparaître s'ils n'existaient pas ou réapparaître après une régression appréciable (obs. 3).

Pour nombre d'auteurs, leur régression serait un signe favorable. Vraie en thèse générale, cette règle souffre des exceptions : on a vu des chorio-épithéliomes apparaître malgré la régression des kystes, mais il est bien certain que Kustner va trop loin en en faisant un signe de grossesse molaire et non de chorio-épithéliome, si bien que pour lui, on n'en trouverait pas en intervenant tardivement.

Bar, Lafflotte font de leur persistance, de leur augmentation ou de leur apparition un signe grave qui commanderait l'hystérectomie. Cette opinion paraît également trop excessive, et on observe quelquefois l'augmentation de volume et l'apparition de kystes sans développement ultérieur de chorio-épithéliome. De tels faits sont cependant rares et le développement de kystes très volumineux persistant longtemps après l'évacuation, indique à tout le moins dans l'état actuel de nos connaissances touchant les hormones génitales féminines, la persistance de tissu chorial en activité et constitue de ce fait une présomption en faveur de l'existence d'un chorio-épithéliome dont, on le sait, le comportement biologique est celui de la villosité chorio-placentaire.

L'apparition des kystes lutéiniques a pu se voir en dehors de toute métastase sur des ovaires restants après hystérectomie pour chorio-épithéliome et a été suivie de guérison (Mandelstamm). A noter que la réaction de Friedmann avait, dans ce cas, suivi une évolution parallèle à celle de l'ovaire.

d) *Signes plus rares.*

La douleur est extrêmement rare au début, douleur pelvienne sourde mal localisée, elle peut parfois revêtir le type de coliques utérines. Elle peut, dans ce cas, indiquer un certain degré d'hématométrie : caillot faisant clapet sur le col (Griffith et Williamson). Les vomissements, les nausées fréquentes au stade molaire peuvent se rencontrer exceptionnellement au cours de l'évolution

du chorio-épithéliome. Nous en dirons autant de l'albuminurie.

4° LES MÉTASTASES

Métastases se produisant par voie sanguine et non par voie lymphatique comme dans les autres épithéliomas, elles expliquent en partie la théorie sarcomateuse du déciduome qui garda si longtemps des défenseurs acharnés. Par leur fréquence, elles constituent un symptôme autant qu'une complication ; par leur précocité, elles méritent de figurer parmi les éléments du diagnostic précoce.

On a pu voir des métastases dans les organes les plus divers. Certaines dominent par leur fréquence : métastases pulmonaires, métastases vaginales, puis métastases cérébrales. Les métastases au foie, au rein, à la rate, souvent sans grand retentissement clinique sont déjà moins fréquentes. Nous ne retiendrons donc guère que les premières, d'une constatation clinique plus facile et par là même plus aptes à faciliter le diagnostic de chorio-épithéliome.

Les métastases cutanées (Zoon), celles du cuir chevelu (Ginglinger) sont exceptionnelles.

a) *Les Métastases pleuro-pulmonaires.*

Ce sont les plus fréquentes d'après les classiques, (environ 1/4 des observations). L'embolie pulmonaire du syncytium est fréquente dans toute grossesse jeune, et le poumon qui résorbe ces fragments en un temps plus ou moins long pourrait quelquefois arriver à détruire

des métastases tumorales authentiques. Ce fait discuté a fait supposer qu'on pourrait voir au cours de la môle initiale des métastases bénignes de fragments de villosité molaire, voire même en cas de môle partielle, de villosité normale. La constatation d'un nodule métastatique pulmonaire n'est donc pas une contre-indication absolue à l'hystérectomie et des guérisons durables viennent à l'appui de cette thèse. Dans un cas de Matteece, où l'utérus enlevé en bloc avec la môle qu'il contenait était déjà envahi, la guérison survint malgré une pleurésie hémorragique.

Cliniquement, les métastases peuvent se traduire de façons très diverses. Le plus souvent elles entraînent de la toux, une expectoration sanglante avec ou sans signes stéthacoustiques. C'est la forme pseudo-tuberculeuse de Potocki et Lelièvre.

Parfois, elles sont parfaitement silencieuses.

La radiographie est d'un grand secours pour le dépistage de ces métastases.

D'autres fois, c'est une pleurésie hémorragique quelquefois bilatérale qui attire l'attention du clinicien.

L'irradiation de ces métastases a été souvent pratiquée. Il serait prématuré de vouloir porter un jugement définitif sur cette thérapeutique.

b) *Les Métastases vulvo-vaginales.*

Un peu moins fréquentes que les précédentes, d'après les statistiques classiques, elles nous ont paru dominer d'après la lecture des publications récentes, et certains comme Mandelstamm, en ont vu trois fois sur quatre chorio-épithéliomes.

Elles siègent souvent au voisinage du méat urétral, sur la face antérieure du vagin, plus rarement sur les organes génitaux externes.

D'abord petites, parfois pédiculées, de forme arrondie ou ovalaire, du volume d'un pois ou d'une noisette, elles sont caractéristiques avec leur couleur bleutée ou violacée, leur revêtement muqueux lisse et tendu.

Au cours de leur développement, elles grossissent peuvent se fixer aux tissus sous-jacents, s'ulcérer à la peau, et saignent facilement au contact à ce point de leur évolution, mais elles restent longtemps limitées. Elles ne deviennent guère douloureuses qu'une fois ulcérées.

Leur excision, d'un précieux appoint pour le diagnostic en permettant l'examen histologique, est suivie de guérison, de même la curiethérapie ou l'emploi des rayons X. On en observe parfois la guérison spontanée et nous avons discuté au chapitre du diagnostic biologique, la possibilité des métastases purement molaires.

c) Métastases cérébrales.

Déjà plus rares, elles sont d'un grand polymorphisme symptomatique. Leur siège est assez fréquemment dans la fosse cérébrale postérieure et elles peuvent présenter la symptomatologie classique des tumeurs cérébrales de cette région : céphalées, vertiges ténébreux, vomissements parfois en fusée.

D'autres aspects cliniques se voient : ictus brutal comme dans notre observation 2, où un ictus avec hémiplégie gauche fut suivi de mort dans la journée, paralysies diverses, troubles psychiques variés. Une

femme observée par Fujii fut longtemps considérée comme hystérique alors qu'elle allait mourir d'une métastase cérébrale.

Si elles signent le diagnostic, les métastases cérébrales n'ont pas le même intérêt que les précédentes, car elles restent habituellement au-dessus des ressources de la thérapeutique malgré quelques beaux succès de la roentgenthérapie.

B. — *LE DIAGNOSTIC*
DEVANT LES COMPLICATIONS
DU CHORIO-EPITHELIOME

Ce diagnostic peut se poser très précocement en dehors de toute métastase devant certaines complications.

Les unes : fistules, hématomes du ligament large, ne se voient évidemment pas à ce stade.

D'autres, au contraire, peuvent apparaître très tôt et modifier à tel point le tableau clinique que les erreurs sont des plus fréquentes. Les plus souvent rencontrées sont : l'infection, les perforations utérines, et conséquence presque constante de celle-ci : l'hémorragie intrapéritonéale.

a) L'INFECTION

Le plus souvent, il s'agit de complications infectieuses générales à point de départ utérin, la malade déjà anémiée par ses hémorragies se présente avec les signes

d'un avortement infecté : frissons, fièvre élevée et oscillante. On peut même surprendre des décharges microbiennes par l'hémoculture (*perfringens* dans un cas de Riche, Mourgue-Molines, Lonjon et Cabanac ; streptocoque dans celui de Cron).

L'amaigrissement rapide, le facies terreux de la femme, font craindre une issue fatale.

Localement, l'utérus est très gros, douloureux au toucher, sa consistance molasse favorise les rétroversions. Le col reste entrouvert laissant échapper des pertes pyohémorragiques d'odeur fétide. On peut, dans des cas plus rares, percevoir latéralement une masse salpingienne. Il convient d'ailleurs avant d'affirmer la salpingite, d'éliminer les kystes lutéiniques. En règle générale, la perception d'une masse latéro-utérine dans les suites d'un avortement molaire infecté est plus en faveur du chorio-épithéliome avec kystes lutéiniques, que d'une simple annexite post-abortum.

Quand l'infection reste locale (salpingite, pyométrite), les signes généraux sont moins intenses mais le tableau est dans l'ensemble le même.

Il n'en va plus de même quand on se trouve en présence d'une péritonite. Vomissements, contracture abdominale, météorisme, arrêt des matières et des gaz, associés aux modifications du pouls et de la température permettent facilement le diagnostic de péritonite généralisée.

La péritonite enkystée a un tableau moins bruyant, mais là encore, comme dans les cas précédents, la difficulté n'est pas de diagnostiquer la complication aiguë, c'est derrière elle de dépister le chorio-épithéliome.

b) PERFORATION UTÉRINE

La péritonite peut se voir en dehors de toute perforation utérine (propagation tubaire ou lymphatique de l'infection utérine), mais très souvent elle n'en est que la dramatique conséquence.

Cette perforation utérine peut être parfaitement silencieuse et l'attention du médecin n'est attirée que par la modification progressive de l'état général. Parfois, au contraire, apparaît brusquement une douleur abdominale aiguë en coup de poignard pouvant entraîner une syncope. Tout peut rentrer dans l'ordre pendant quelque temps (avant que la tumeur n'envahisse le pelvis) si l'épiploon bouche la perforation, mais presque toujours on assiste à un tableau d'hémorragie interne ou de péritonite. L'hémorragie intrapéritonéale est considérée comme très rare. Creyssel et Boyer en avaient réuni quinze cas, Merger a porté ce chiffre à vingt-cinq, personnellement nous en avons trouvé dix nouveaux depuis la thèse de Merger. Ce sont ceux de Irube, Burmester, Mandelstamm, Lazarescu et Platareanu, Voicu et Popa, Friedrikson, Eerland et les deux cas de Rény rapportés par Bertin dans sa thèse de 1936. Ce signe qui fait presque toujours porter le diagnostic de grossesse extra-utérine rompue peut être très précocement révélateur d'un chorio-épithéliome. D'autre part, Stöckl a vu une rupture de l'utérus par chorio-épithéliome au cours d'une grossesse jeune ; de même Gonnet, Banssillon, Marion et Meneault au voisinage du fœtus. On crut tout d'abord dans ce cas à l'existence d'un leiomyome malin.

L'inondation péritonéale presque toujours consécutive à la rupture utérine (chorio-épithéliome endo-utérin ou nodule interstitiel : Eerland), peut parfois succéder à celle d'un nodule métastatique : cas de Voicu et Popa.

c) SIGNES ET COMPLICATIONS EXCEPTIONNELS

On a quelquefois signalé l'association du chorio-épithéliome et de certaines dermatoses : acanthosis nigricans (Unna, Pollosson et Violet), herpès gestationis (Elliot). On a voulu faire de ces dermatoses un signe de chorio-épithéliome. Ces coïncidences sont trop rares pour avoir une grande valeur.

Nous n'insisterons pas davantage sur les données fournies par l'hystérographie après injection de lipiodol. Cette méthode n'a été employée à notre connaissance qu'une seule fois (Riche, Mourgue-Molines, Lonjon et Cabanac).

Depuis Bar, la torsion des annexes au cours du chorio-épithéliome a quelquefois été signalée (Benthin). En raison de sa rareté, elle ne constitue pas un argument en faveur de l'ablation systématique des kystes lutéiniques.

C. — LES ERREURS DE DIAGNOSTIC

Elles dépendent du tableau symptomatique présenté par les malades. Le plus souvent, l'affection est confondue avec les diverses tumeurs pelviennes.

Tumeurs utérines : on pense à un néoplasme du corps,

à un fibrome. Pollosson et Violet ont voulu individualiser la forme pseudo-fibromateuse des femmes âgées.

Tumeurs annexielles : les kystes lutéiniques font penser aux néoplasmes de l'ovaire, ou à une grossesse extra-utérine.

L'erreur inverse se voit et Dlugi a pu, même à l'intervention, prendre une grossesse interstitielle pour un chorio-épithéliome utérin. Au contraire, la malade de Riche, Mourgue-Molines, Lonjon et Cabanac avait subi une ovariectomie double sans qu'on suspectât le chorio-épithéliome.

La grossesse tubaire est souvent incriminée dans les cas de perforation, nous l'avons vu plus haut.

Les chorio-épithéliomes du col ont souvent été pris pour des épithéliomas banaux du col et nous avons vu les coupes d'un chorio-épithéliome cervical enlevé par hystérectomie à la Wertheim.

Les métastases peuvent donner lieu à des erreurs de diagnostic spéciales. Eyding a publié l'observation d'une malade enceinte de plusieurs mois qui fut considérée comme atteinte de leucémie, alors qu'en réalité elle présentait des métastases pulmonaires et ganglionnaires (fait exceptionnel) d'un chorio-épithéliome.

Sans la biopsie, l'hémorragie rectale présentée par la malade de Bensaude et Caïn n'aurait sans doute jamais été rapportée à sa véritable cause.

Une malade de Fajwleczewicz et Hurwicz fut traitée pour une asystolie banale alors qu'elle souffrait d'un chorio-épithéliome métastasié au foie et aux poumons avec troubles cardiaques, peut-être indépendants de sa tumeur. Nous avons cité l'observation de Fujii où une

métastase cérébrale avait donné des troubles étiquetés hystérie. Les métastases du cuir chevelu observées par Ginglinger avaient été prises pour des loupes. On incisa un thrombus vaginal (?) chez la malade de Riche, Mourgue-Molines, Lonjon et Cabanac.

Inversement, chez une malade antérieurement traitée pour chorio-épithéliome vaginal, Mallet-Guy enleva en bloc une tumeur vasculaire bénigne croyant à une récurrence locale.

L'infection prédominant la scène clinique peut masquer les signes révélateurs du chorio-épithéliome. Septicémie dans le cas de Riche et Mourgue-Molines. Péritonite dans le cas de Gonnet, Dargent et Morel où le médecin traitant, malgré la notion de môle récente, et l'existence d'une métastase vaginale, porta le diagnostic de cancer sous-urétral avec annexes infectées. L'erreur la plus banale est évidemment de penser à un avortement infecté.

En réalité, la cause la plus fréquente des erreurs de diagnostic c'est le début tardif des accidents et tous les signes qui sont facilement rapportés à leur cause dans les trois mois qui suivent l'expulsion de la môle sont susceptibles d'entraîner les plus graves erreurs quand ils surviennent tardivement.

Le diagnostic clinique du chorio-épithéliome quelquefois facile dès les premiers stades de l'affection si celle-ci débute précocement, rencontre les plus grandes difficultés dans les tumeurs d'apparition tardive.

Observations

Nous n'avons retenu ici que trois observations de chorio-épithéliome où la malade a été suivie dès le stade molaire et où l'examen de la môle hydatiforme et des dosages biologiques en série ont été pratiqués. Nous avons brièvement fait allusion au cours de ce travail à des observations inédites ou publiées dans la thèse de Michaud, que nous ne reproduirons pas ici, soit que les examens pratiqués paraissent insuffisamment complets, soit que l'étiologie molaire ne paraisse pas évidente.

Nous adressons nos remerciements à Monsieur le Docteur Gonnet et à nos Maîtres et Juges qui ont bien voulu nous autoriser à faire état de leurs observations. Tous les examens histologiques consignés dans nos observations ont été contrôlés par notre Maître Monsieur le Professeur Martin, tous les dosages biologiques ont été pratiqués par notre ami Monsieur le Docteur Joud.

OBSERVATION I

(déjà publiée par MM. GONNET, BANSSILLON et MENEAULT).

Mme C..., 32 ans, entre le 6 décembre 1937 à l'Infirmierie de la Maternité du Docteur Gonnet, envoyée par son médecin pour « infection post-abortum ». Aucun antécédent pathologique notable. Elle a trois enfants âgés respectivement de 14, 12 et 10 ans, en bonne santé. Ces trois grossesses parfaitement tolérées, ont été menées à terme sans incident et elle a accouché très normalement toutes les fois.

Gestation actuelle : Dernières règles, le 24 juillet 1937.

Un mois après environ, la malade commence à ressentir une fatigue anormale avec sensation de malaise général, angoisse. En octobre, les troubles s'aggravent : l'asthénie devient extrême, une anémie marquée apparaît et on la soigne un certain temps pour anémie pernicieuse. Bientôt des vomissements font suite et prennent rapidement le type « vomissements incoercibles ».

La malade qui n'avait jamais maigri au cours des grossesses précédentes, maigrit rapidement et présente une asthénie marquée avec tendances lipothymiques. A plusieurs reprises on remarque des poussées d'œdème au niveau de la face et des jambes : l'abdomen grossit rapidement, mais à aucun moment elle ne pense à la possibilité d'une grossesse.

Le 11 novembre elle fait brusquement une hémorragie de sang rouge, sans caillots et sans coliques utérines, qui cesse spontanément.

Nouvelle hémorragie importante, le 20. Le 21, troisième hémorragie très abondante, avec syncopes, à la suite de laquelle la malade *expulse un fœtus de trois mois environ*. Son médecin ne remarque rien d'anormal, et constatant un délivre qui paraît complet, s'abstient de tout curage. Les jours suivants l'état paraît s'améliorer : les vomissements cessent, il ne se produit pas d'hémorragie ; mais l'abdomen dont le volume n'a pas changé sensiblement après l'avorte-

ment, continue à grossir. Un œdème important et persistant apparaît à la face et aux membres inférieurs : la malade entre alors dans le service (6 décembre 1937).

Elle présente une pâleur cireuse, un teint terreux presque subictérique, de l'œdème des paupières et des jambes. Malgré un amaigrissement modéré, elle évoque aussitôt l'idée d'une tumeur maligne.

L'examen montre un utérus régulier, dépassant l'ombilic, comme dans une grossesse de six mois, mais il est uniformément mou, sans aucun pôle fœtal perceptible. Auscultation négative. Le col fermé, est très gros et mou. On ne perçoit aucune masse annexielle. Par ailleurs, la température est à 37°5, le pouls à 95.

Les urines rares, (700 cc.), hautes en couleur contiennent un très gros disque d'albumine : 4 gr. par litre. L'examen y montre quelques leucocytes, mais pas de cylindres.

T.A. = 14,5/8, urée sanguine = 0 gr. 25 par litre, Bordet Wassermann négatif. Numération globulaire : globules rouges = 2.700.000 ; globules blancs = 8.000.

La formule sanguine montre une mononucléose nette avec signes de régénération sanguine. L'examen clinique des divers appareils est entièrement négatif.

Devant ce tableau assez grave, on fait le diagnostic de rétention molaire avec possibilité de dégénérescence, étant donné l'ancienneté de l'avortement remontant à 17 jours, et on envisage un moment l'hystérectomie d'emblée. Mais au préalable, on décide une exploration intra-utérine après avoir prélevé du sang pour dosage des hormones gonadotropes.

Le 9 décembre, après mise en place, la veille, de deux lamineaires, on pratique un curage digital qui ramène une môle typique de 700 gr. On fait une exploration très soigneuse de la cavité utérine avec peignage appuyé au doigt, qui ramène des débris de caduque, envoyés à l'examen histologique. Il ne se produit pas d'hémorragie. Au cours de ce curage, fait sous anesthésie générale, l'examen des annexes ne décèle pas de kystes ovariens.

Le séro-titrage hormonal donne plus de 100.000 U.L.

Les suites immédiates de l'évacuation utérine furent excellentes, aucune hémorragie, apyrexie après poussée fébrile à 38°2 les trois premiers jours. Il se produit une véritable crise urinaire avec chute rapide du taux de l'albumine qui n'atteint que 0 gr. 25 par litre, au cinquième jour. La malade va bien, a retrouvé l'appétit et se recolore rapidement.

Réponse de l'examen histo-pathologique :

« On aperçoit sur la coupe, des villosités choriales et en un point, au-dessous des cellules du revêtement de Langhans, des cellules déciduales d'aspect normal et d'autres cellules qui, par leur noyau bourgeonnant et irrégulier, font fortement suspecter une transformation maligne » (D^r Guichard).

Le 19 décembre : On constate l'existence d'un kyste ovarien droit, du volume d'une mandarine, et d'un kyste gauche, plus petit prolabé dans le Douglas ; leur croissance paraît rapide.

Le 21 décembre : un nouveau séro-titrage donne 5.000 U.L.

Cliniquement, la malade va parfaitement. Elle n'a présenté aucune hémorragie, si minime soit-elle, l'utérus encore un peu mou, est à peine hypertrophié, les kystes toujours perceptibles ne paraissent plus grossir. Elle se colore et a engraisé d'un kg. Elle n'a plus d'albuminurie.

Le 7 janvier 1938. L'état général se maintient excellent, les kystes sont stationnaires, l'utérus n'a pas grossi. Numération globulaire 3.700.000 globules rouges. La malade, qui se sent très bien, est autorisée à rentrer chez elle, et doit venir se faire examiner régulièrement et à la moindre alerte.

Le 19 janvier, elle revient, déclarant avoir présenté la veille, quelques pertes rouges, on l'hospitalise. Le soir même elle fait subitement une hémorragie très abondante (600 gr.), qui cède aux moyens médicaux.

Le 20 janvier : *Hystérectomie totale* sans incidents (D^r Desjacques). Un séro-titrage pratiqué avant l'intervention, avait donné 8.000 unités.

L'examen de la pièce montre l'existence de deux kystes lutéïniques plus volumineux que ne le laissait penser la

clinique. De la taille du poing, ils sont pauciloculaires (5 à 7 kystes). Les gros kystes ont une paroi mince et brillante avec un contenu clair, les petits ont à leur intérieur la couche

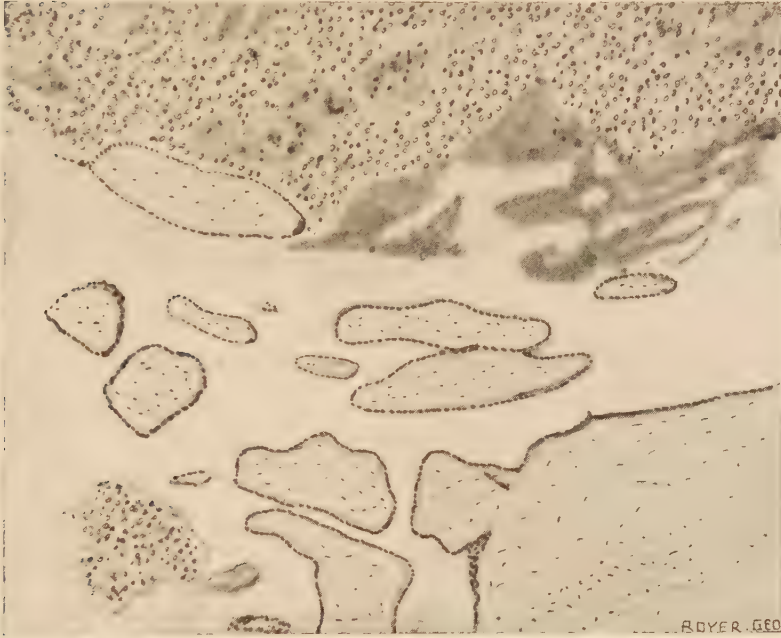


FIGURE 1 (*Observation I*).

Môle suspecte. En haut et à droite, proliférations plasmodiales. En haut et à gauche, envahissement de la caduque par des éléments fœtaux. En bas, amas de cellules claires entre les villosités.

jaunâtre caractéristique, tapissant les parois. L'utérus, d'aspect extérieur normal, présente à l'ouverture, sur la face postérieure du corps, deux petites tumeurs contiguës, de la grosseur d'une cerise, l'une est ulcérée. Elles sont de couleur rosée, de consistance molle, formées par un tissu blanchâtre, qui ne semble pas avoir envahi le muscle utérin.

Examen histologique de la tumeur :

En surface, on trouve des lésions typiques de chorio-épithéliome où les deux éléments plasmodés et cellules claires sont en proportion sensiblement égale, les mitoses sont fréquentes, on trouve en plusieurs points des foyers nécrotiques.

Plus en profondeur, les interstices cellulaires interfasciculaires, sont infiltrés par des plasmodés et des cellules mononucléées, qui pénètrent assez profondément dans le myomètre.

En voulant pratiquer un nouvel examen de la môle, on tomba en coupant plus profondément dans les blocs des aspects plus typiques de môle maligne :

Stroma très œdémateux, presque anhyste, revêtement monostratifié, interrompu par places, par des bourgeonnements exubérants, où domine l'élément plasmodial, mais qui contiennent cependant quelques groupes de cellules à noyaux irréguliers et hyperchromatiques avec mitoses fréquentes.

Revue quelques mois après l'intervention, la malade présentait un excellent état général et local.

En somme : L'examen histologique de la môle avait fait prévoir l'évolution maligne. Le séro-titrage ne montre qu'une ascension très faible du taux des hormones, le jour même de l'intervention.

A noter que l'indication opératoire a été posée plus sur l'apparition de complications que sur les données des différentes méthodes de laboratoire.

Un point est difficile à établir en l'absence de renseignements précis sur l'avortement initial : S'est-il agi d'une môle embryonnée avec rétention prolongée de villosités molaires, hypothèse la plus vraisemblable, ou d'une grossesse gemellaire avec coïncidence d'un œuf normal et d'un œuf molaire expulsés en deux temps ?

OBSERVATION II

(recueillie dans le Service de M. le Professeur VORON).

Mme G..., 30 ans, quartipare : quatre enfants vivants, de 4 à 10 ans.

Gestation actuelle : dernières règles : le 25 septembre 1937.

La malade qui présentait une leucorrhée abondante voit autour du 25 décembre, son écoulement rosir, devenir sale, puis bientôt s'installer un écoulement franchement sanglant.

Cet état de chose dure jusqu'au 3 janvier, avec des rémissions d'une demi-journée de temps en temps.

Ce 3 janvier, la malade va voir le Dr Pagon, qui pense à une menace d'avortement, et ordonne le repos complet. Le 9, malgré la thérapeutique instituée, grande hémorragie avec caillots cédant au repos puis reprenant le 10.

Hospitalisation le 11 janvier, à l'infirmerie de la clinique obstétricale.

A l'entrée : Apyrexie complète.

Le toucher vaginal montre un gros col de multipare, non perméable. Gros utérus, correspondant à une grossesse de 2 à 3 mois. Il semble s'agir d'une menace.

Le 12 janvier, l'hémorragie continue. Il est indéniable que le corps utérin est de volume trop considérable pour l'âge présumé de la grossesse : Hauteur utérine : 11 cm. La consistance de l'utérus est un peu pâteuse. On ne perçoit pas de masse kystique para-utérine. Par ailleurs, les troubles symptomatiques de gestation sont exagérés.

A noter la présence de deux petites tumeurs pédiculées, siégeant sur la paroi vaginale antérieure au voisinage de l'orifice vulvaire.

Le diagnostic de môle hydatiforme paraît très vraisemblable.

On fait pratiquer un séro-titrage hormonal.

La réponse obtenue le 16 janvier est : 100.000 U.L., môle certaine.

On décide d'évacuer l'utérus et on met en place un laminaire n° 24. A la vue, les deux tumeurs pédiculées vaginales, précédemment signalées, sont de la grosseur d'un pois, avec une muqueuse violacée, comme escarifiée. On se demande s'il ne s'agit pas déjà de métastases vaginales.

Le 17 janvier : curage digital après ablation des laminaires. On retire une môle absolument typique. Envoi de plusieurs fragments à l'examen histologique.

Examen histologique :

Sur toutes les coupes l'aspect est le même : villosités molaires, d'aspect typique. Le stroma œdémateux contient surtout des cellules conjonctives jeunes, mais en quelques points, est pénétré par des cellules de Langhans, isolées, à noyau fortement coloré. Revêtement monostratifié sur une grande partie de son étendue. Par endroits : énormes bourgeons contenant en proportion variable des plasmodies et de vastes groupes de cellules mononucléées à noyau irrégulier, bourgeonnant, hyperchromatique, avec des mitoses fréquentes. A côté de ces zones de prolifération exubérante, des zones nécrotiques et des cellules à noyau picnotique.

On retrouve en divers points ces mêmes éléments, avec prédominance des cellules mononucléées en dehors des villosités molaires (voir figure 2).

Suites normales, après une température subfébrile pendant les premiers jours.

Le 26 janvier : les petites tumeurs vaginales précédemment notées, ont totalement disparu, et la biopsie projetée, est actuellement impossible.

Au toucher : l'utérus est encore gros et on trouve à droite du col une légère induration du cul-de-sac correspondant, qui ne donne nullement l'impression d'une masse kystique, mais plutôt d'une induration post-traumatique. Séro-titrage pratiqué le même jour : 5.000 U.L.

Le 23 février la malade revient à la consultation. Elle ne saigne plus, n'a pas eu de retour de règles. Au toucher :

utérus de volume sensiblement normal, sans masse annexielle perceptible, mais le doigt ramène quelques pertes roussâtres. A la partie postérieure de la grande lèvre gauche, on constate l'existence d'une tuméfaction de consistance kystique du vo-



FIGURE 2 (*Observation II*).

Môle maligne. Toute la partie inférieure est occupée par la prolifération anarchique du revêtement villositaire : plasmodés et cellules claires.

lume d'une amande verte, sans ulcération de la muqueuse, indolore et évoquant plutôt l'idée d'une bartholinite que d'une métastase.

On pratique un nouveau séro-titrage, même taux que la dernière fois, 5.000 U.L.

La malade est convoquée en vue d'une intervention chirurgicale.

On apprend par son mari qu'elle est morte le 12 mars. Son médecin avait constaté l'existence d'une hémiplegie gauche, apparue le jour même du décès.

En Résumé :

Môle hydatiforme histologiquement maligne.

Métastases vaginales probables ayant guéri spontanément.

Sérotitrage hormonal donnant une courbe horizontale : (chiffre élevé mais sans augmentation aux examens successifs).

Mort par métastase cérébrale au 54^e jour.

Malgré l'absence de vérification anatomique, il semble très difficile de mettre en doute l'existence d'un chorio-épithéliome malin. A noter que la tumeur a évolué sans hémorragie à aucun moment.

OBSERVATION III

(recueillie dans le Service de M. le Prof. agrégé RHENTER).

Mme C..., 29 ans, secondigeste, est adressée dans le service par le Dr Jeantet, pour hémorragies.

Réglée à 15 ans régulièrement. Mariée depuis 4 ans $\frac{1}{2}$. Un accouchement prématuré à 7 mois, il y a trois ans. Enfant vivant, de 1.800 gr., actuellement en bonne santé.

Gestation actuelle. Dernières règles : le 5 juillet 1938.

Au début de septembre, léger écoulement sanguin, ayant duré 3 jours. Du 15 au 20 octobre, nouvelles hémorragies plus abondantes, avec douleurs dans le bas ventre. Son médecin consulté, adresse la malade dans le service.

A l'entrée : 25 oct. 1938. Gestation de trois mois environ.

Bon état général, température à 37°3.

Au toucher : Col ramolli, mais non entr'ouvert, utérus



FIGURE 3 (*Observation III*).

Môle maligne. Prolifération anarchique de tous les éléments du revêtement ; prédominance des cellules claires. Au fort grossissement : détail des cellules claires.

correspondant à l'âge présumé de la gestation. On sent à droite, une masse latéro-utérine, du volume d'un petit œuf, de consistance rénitente. Masse plus petite à gauche. On soupçonne l'existence d'une gestation molaire et on fait pra-

tiquer un séro-titrage hormonal. Réponse : plus de 100.000 U.L.

La grosse molaire est certaine.

Le 1^{er} novembre 1938, mise en place d'une laminaire.

Le 2 novembre, ablation de la laminaire, complément de dilatation aux bougies d'Hégar. On retire par un curettage très prudent, à la curette mousse (D^r Rhenter), une môle à petites vésicules dont on ne peut évaluer le poids. Plusieurs fragments sont prélevés pour un examen histologique.

Examen histologique de la môle.

Sur toutes les coupes l'aspect est le même.

Vastes villosités très œdémateuses, avec stroma extrêmement lâche, le tissu conjonctif et les cellules ne se condensant qu'au voisinage immédiat du revêtement. Celui-ci monostратifié sur une certaine étendue, laisse échapper en de nombreux endroits, une masse bourgeonnante où les plasmods prolifèrent de façon exubérante, entourant et pénétrant des massifs cellulaires, formés de cellules mononucléées, à noyau exubérant ; avec, par places, des lésions de karyorrhexis voisinant avec des mitoses.

En un point, on surprend une effraction par le plasmode d'un vaisseau de la caduque (figure 4).

Les suites immédiates sont absolument normales.

Le 7 novembre : *séro-titrage hormonal* qui donne les réponses suivantes (en employant une lapine par taux contrôlé) :

Dans un premier groupe de lapines :

Pour 10.000 U.L., 25.000 U.L., 50.000 U.L. : résultat négatif.

Dans un deuxième groupe de lapines :

Pour 500 U.L., 2.000 U.L., 5.000 U.L. : résultat positif.

Dans un troisième groupe de lapines :

Pour 7.500 U.L. : résultat faiblement positif.

Pour 10.000 U.L., 15.000, 20.000 U.L. : résultat positif.

Dans un quatrième groupe de lapines :

Pour 25.000 U.L., 30.000 U.L. : résultat négatif.

Le taux de prolan B est donc de 20.000 U.L. par litre.

Ce dosage a nécessité 12 lapines. Il faut remarquer que dans le premier groupe d'expériences, la lapine à laquelle on

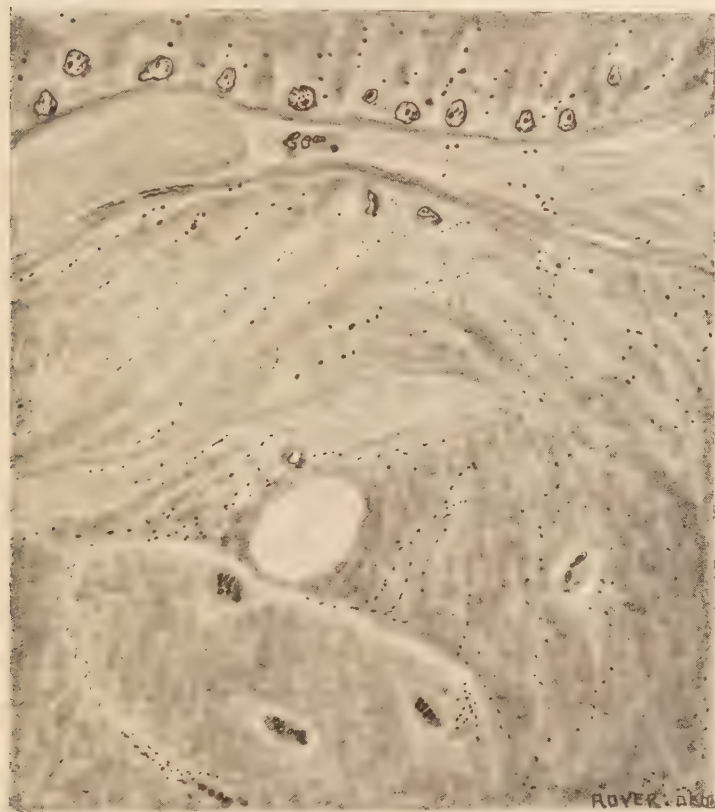


FIGURE 4 (*Observation III*).

Môle maligne. Fragment de caduque. En haut : vaisseau entouré de cellules déciduales, en son centre, la lumière vasculaire est pénétrée par un plasmode multinucléé. En bas, divers éléments plasmodiaux dans un réseau fibrineux.

avait injecté la dose de sérum correspondant à 10.000 U.L., a induit le biologiste en erreur par une réponse faussement négative, le conduisant à chercher la positivité de la réaction

dans une zone de faibles teneurs hormonales, ce qui était inutile, puisqu'en fait la positivité limite se situe à 20.000 U.L. D'où consommation exagérée d'animaux.

Le 15 novembre : l'utérus reste volumineux, en position horizontale. Il ne dépasse le pubis que de deux travers de

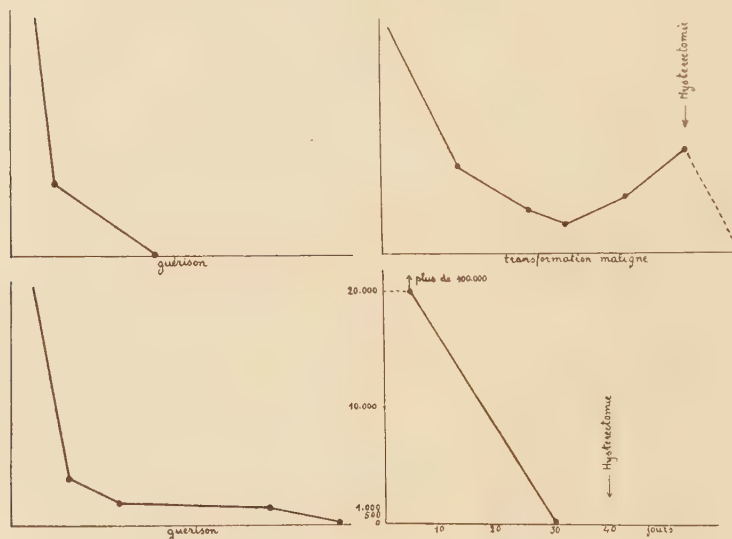


FIGURE 5 (*Observation III*).

Courbes de séro-titrage.

A gauche : courbes observées en cas de guérison (d'après Hinglais). A droite et en haut : courbe observée en cas de transformation maligne (d'après Hinglais). A droite et en bas : courbe de la malade de l'observation 3. Transformation maligne malgré une chute à 500 U.L., au 30^e jour.

doigt. Les deux masses latérales ont presque complètement disparu, mais on perçoit à droite, uniquement au palper, une rénitence dans la partie supérieure de la fosse iliaque, sur un espace d'environ deux travers de doigt.

Le 2 décembre 1938 : séro-titrage, le taux est tombé à 500 U.L. Ce même jour, à l'examen, l'utérus est dévié à

gauche, paraissant augmenté de volume, les deux masses perçues, l'une à droite, l'autre à gauche sont nettement sus-utérines, celle de gauche est assez difficile à délimiter, celle de droite, au contraire plus nette.

Le 4 décembre pertes sanguines avec caillots.

Le 7 décembre : les masses latérales ont manifestement augmenté de volume. Petit écoulement sanguin.

On décide le transfert de la malade à la clinique gynécologique (Service de M. le P^r Cotte).

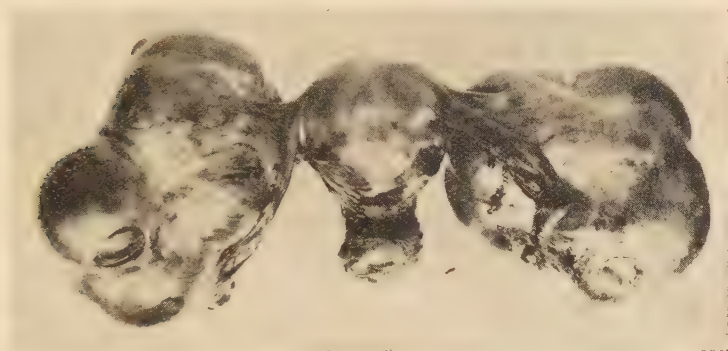


FIGURE 6 (*Observation III*).

Pièce d'hystérectomie.

Utérus et volumineux kystes lutéïniens multiloculaires.

Le 10 décembre : devant le volume toujours croissant des kystes lutéïniens et bien que la malade n'ait plus saigné depuis son arrivée dans le service, on décide d'intervenir.

Le 12 décembre, *intervention* (P^r Cotte).

Rachianesthésie excellente, sans vomissements.

Laparotomie sous-ombilicale médiane, en raison du volume des kystes.

A l'ouverture du péritoine, on constate un peu d'ascite.

De chaque côté, il existe un ovaire polykystique, du volume d'une tête fœtale. A la surface de la masse kystique

droite, on voit d'ailleurs deux petits orifices de perforation. Ces kystes sont facilement extériorisables.

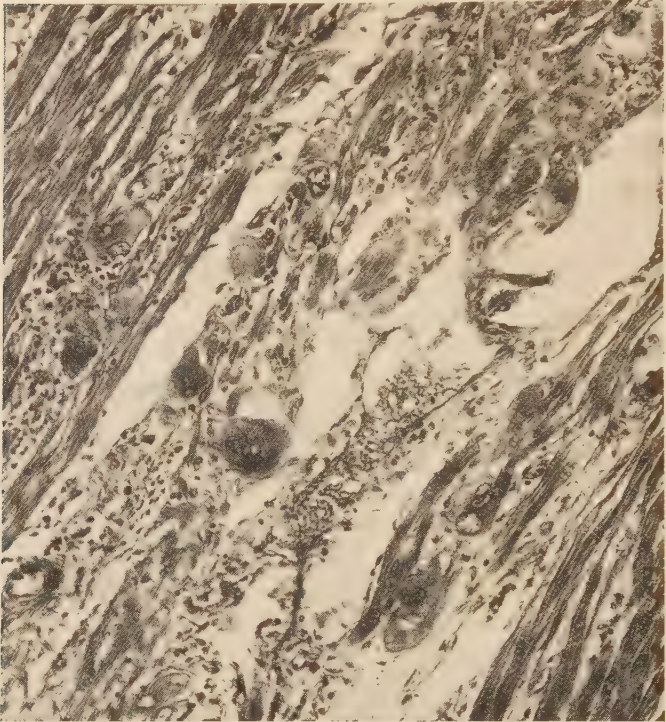


FIGURE 7 (*Observation III*).

Chorio-épithéliome. Microphotographie.

Envahissement du muscle en profondeur par des éléments plasmodiaux et des cellules isolées.

En haut et à droite, effraction d'un vaisseau utérin par une cellule tumorale.

L'utérus est un peu gros, du volume d'une gestation de 2 mois environ, il est très mou, mais son aspect extérieur ne présente rien d'anormal.

Hystérectomie totale sans conservation.

Fixation des angles du vagin. Péritonisation basse en deux plans, aux fils de lin.

Examen de la pièce (figure 6) : A l'ouverture de l'utérus, la surface postérieure est tomenteuse, irrégulière, présentant un aspect nécrotique en surface.

Examen histologique de la tumeur.

Il s'agit indiscutablement sur les deux fragments examinés d'un chorio-épithéliome typique où voisinent et s'interpénètrent des bandes plasmodiales très volumineuses et des masses de cellules claires fréquemment en mitose. Ces éléments pénètrent dans la muqueuse utérine où la réaction déciduale est très marquée en surface. Plus en profondeur, le muscle est pénétré par de nombreux plasmodies et des cellules en continuité avec la tumeur superficielle, très profondément, on note encore à distance de cette dernière, des éléments plasmodiaux et des cellules isolées entre les fascicules musculaires et au voisinage des vaisseaux. On surprend même une volumineuse cellule à noyau bourgeonnant, qui soulève et déchire l'endothélium d'un vaisseau utérin fig. 7.

Les suites immédiates furent excellentes. La température n'atteignit 38° que le premier soir, l'état général est actuellement parfait.

Discussion générale

Avant d'aborder la comparaison des résultats fournis par les différents procédés de diagnostic il faut se souvenir que celui-ci se pose dans deux cas différents :

Tantôt la môle est connue, tout est mis en œuvre pour dépister le chorio-épithéliome dont on attend en quelque sorte la venue, les méthodes biologiques sont mises à contribution, les signes cliniques sont soigneusement passés au crible. Il est bien rare dans ce cas que le chorio-épithéliome ne soit pas diagnostiqué, et si ce diagnostic est parfois fait tardivement, les erreurs sont rares.

Tantôt certains signes évoquent bien l'idée d'un chorio-épithéliome mais la môle a pu passer inaperçue ou tout au moins ne pas frapper la malade surtout si l'expulsion s'est faite spontanément à domicile et les suites plus ou moins bien surveillées. Il faut alors fouiller soigneusement les antécédents de la malade, arriver par un interrogatoire très serré à retrouver cette notion de môle hydatiforme dont dépendra le diagnostic ; cependant certaines môles partielles et évidemment les môles histologiques restent toujours inconnues. Dans

ces cas là, le curettage biopsique garde toute sa valeur. Les méthodes biologiques peuvent évidemment conclure à l'existence de tissu chorial vivant, mais en l'absence d'une courbe complète il est impossible, ou à tout le moins très difficile de juger sur un seul chiffre. Quant à pratiquer des dosages en série pour obtenir une courbe ascendante, on risque en le faisant de perdre un temps précieux. Est-ce à dire que le curettage ne connaisse pas d'insuccès ? Non, et nous en apportons ici même quelques observations retrouvées dans la littérature étrangère récente.

ECHECS DU CURETTAGE BIOPSIQUE

Comme nous l'avons déjà vu au chapitre histologique, il importe de bien distinguer deux choses :

a) L'échec en ce sens que le curettage ne retire rien ou ne montre qu'une muqueuse normale. Il s'explique bien en cas de chorio-épithéliome intramural, il est excusable en cas de prolifération encore très limitée. Ainsi Beach ne put faire le diagnostic au onzième jour après la môle, alors que cinq semaines plus tard un deuxième curettage lui montrait l'invasion du muscle par le syncytium et les cellules de Langhans.

Leventhal ramena du tissu sain au bout d'un mois, alors que la réaction d'Ascheim-Zondek était positive ; sur la persistance de la réaction biologique au bout de quatre mois, on pratiqua une hystérectomie suivie de guérison. Nous devons dire qu'il s'agissait dans ce cas,

non d'un chorio-épithéliome typique, mais d'un syncytiome selon la classification de Geist, d'un chorio-épithéliome atypique selon celle de Marchand, d'une endométrite syncytiale selon celle d'Ewing. Mazer et Edeiken signalent que par deux fois, ils pratiquèrent des curettages explorateurs négatifs alors qu'il existait indiscutablement un chorio-épithéliome. Nous ne nions pas la possibilité de tels cas ; ils nous paraissent cependant assez rares, et ne doivent pas empêcher de pratiquer un curettage explorateur quand les signes cliniques en montrent la nécessité.

b) Beaucoup plus grave serait de pouvoir faire conclure à une malignité inexistante. Nous avons déjà cité les observations de Falbursch, Handfield.

Nous y joindrons une observation de Mandelstamm : dans un cas où, et le curettage et une biopsie d'un nodule vaginal concluaient à l'existence d'un chorio-épithéliome, l'hystérectomie ne décéla aucune tumeur.

A propos de ces observations, nous avons cité l'hypothèse de la guérison par curettage soulevée par Albert Mathieu. Une autre hypothèse peut également être soulevée. C'est l'hypothèse d'un « chorio-épithéliome bénin » émise depuis longtemps. Il est certain que les deux impressionnantes observations de Hörmann et de Bürger citées par Pollosson et Violet s'expliquent mal autrement, car il s'agissait non plus de petits fragments superficiels ramenés par curettage, mais de tumeurs métastasiées avec état général très précaire. Ces deux observations sont d'ailleurs les seules que retenait Veit sur le nombre élevé des observations publiées qu'il avait

passées au crible d'une critique serrée. Depuis, des observations nouvelles ont été apportées, et la question reprise en particulier par Couvelaire et Levant. Mathieu et Palmer récemment encore admettent la possibilité de ces chorio-épithéliomes. Une observation de Drychno et Tarlo, analysée en 1932 dans le « Münchener Medizinische Wochenschrift » semble bien concerner une de ces tumeurs. Le problème est évidemment des plus complexe, car rien jusqu'à présent ne permet du point de vue histologique de faire entre chorio-épithéliomes bénins et chorio-épithéliomes malins une séparation absolue. Seule l'évolution permet de trancher de façon catégorique, aussi croyons-nous que, dans l'état actuel de nos connaissances, tout chorio-épithéliome diagnostiqué doit être opéré et cela d'autant plus que même si on admettait l'authenticité de tous les chorio-épithéliomes bénins publiés, le chorio-épithéliome malin resterait encore d'une fréquence infiniment plus grande.

Quant au déciduome véritable, tumeur également exceptionnelle puisque nombre d'auteurs en nient l'existence, si elle pose au microscope des problèmes du même ordre, certains caractères permettraient de le reconnaître et notamment la présence d'une pellicule de collagène au pourtour des cellules tumorales. La sanction thérapeutique doit être la même car bien que l'existence d'un déciduome bénin paraisse certaine, le plus souvent il paraît presque impossible de faire un pronostic ferme de bénignité.

LES ECHECS DES MÉTHODES BIOLOGIQUES

Plus fidèles peut-être que la précédente ces méthodes connaissent également des échecs.

Merger, dans sa thèse, indiquait qu'il avait observé à deux reprises des réactions négatives au cours de grossesses normales en évolution et il citait une observation de Lewenstein, où un chorio-épithéliome typique s'était développé alors que l'emploi des réactifs animaux s'était montré infidèle.

Philipp avait également publié en 1931 une observation de môle hydatiforme sans apparition d'hormones gonadotropes dans les urines.

Depuis, des publications analogues ont vu le jour et H. et M. Hinglais admettent que dans ces cas, la môle ne peut communiquer avec le système circulatoire : celle de Philipp était d'ailleurs entourée d'une épaisse couche de fibrine. Bien que l'on ne voie guère pour un chorio-épithéliome la possibilité de proliférer et d'essaimer alors qu'il est isolé de l'organisme maternel par un tel réseau fibrineux, il est indiscutable qu'il y a eu des cas de chorio-épithéliomes avec un taux assez bas d'hormones gonadotropes, voire même à plusieurs reprises, avec des réactions biologiques entièrement négatives. Bien que la plupart des observations publiées concernent des réactions d'Ascheim-Zondek ou de Friedman-Brouha et des dosages à partir de l'urine, nous estimons qu'on peut appliquer les réflexions qu'elles suggèrent au séro-titrage, et nous n'avons jamais vu signaler la présence d'hormones dans le sang, avec absence dans les

urines, le filtre rénal ne semblant constituer en aucun cas une barrière pour les facteurs lutéïnisant et folliculinisant.

Nous avons retrouvé des observations de plusieurs ordres, soit qu'il s'agisse simplement de taux très faibles ou d'une augmentation très tardive de la teneur hormonale des humeurs au cours de chorio-épithéliomes typiques, soit qu'on ait constaté des variations dans la courbe qui ne répondent pas au schéma de Brindeau et Hinglais, soit enfin que les réactions biologiques aient été absolument négatives.

a) *Résultats paradoxaux :*

Mandelstamm observa chez une de ses malades, deux mois après l'hystérectomie pour un chorio-épithéliome intra-mural, deux réactions d'Ascheim-Zondek positives avec l'urine au 1/100^e en même temps que l'ovaire restant devenait kystique, pourtant la malade guérit ; un an après la réaction était négative avec l'urine pure.

Notre malade de l'observation 2 garda un taux élevé mais stationnaire d'hormones dans son sang, sans augmentation très peu de temps avant sa mort. Mieux notre malade de l'observation 3 vit son taux hormonal du sang tomber de 20.000 UL à 500 UL dix jours avant l'hystérectomie qui montra un chorio-épithéliome très malin infiltrant largement le muscle utérin (chorio-carcinome si l'on accepte la classification d'Ewing). Il est possible que dans ces deux observations une nouvelle recherche pratiquée le jour de la mort pour l'une, de l'hystérectomie pour l'autre ait montré une réascension ; il n'en

reste pas moins que le diagnostic obtenu sur ces données était moins précoce que le diagnostic indiqué par l'histologie et même la clinique.

Il en était sans doute de même dans l'observation de Smith qui parle simplement des chiffres assez bas.

Schumann et Voegelin virent une réaction de Friedman négative alors que le résultat d'un curettage biopsique faisait conclure à chorio-épithéliome (endométrite syncytiale suivant la classification d'Ewing) et que la malade présentait des métrorragies persistantes et massives. Ce n'est que trois mois plus tard alors que de nombreuses réactions avaient été pratiquées que l'on obtint brutalement une réponse très positive. L'hystérectomie fut suivie de la négativation de celle-ci mais la malade mourut cinq mois plus tard de métastase cérébrale.

Cosgrove chez une de ses malades ne put, ni par les méthodes biologiques, ni par l'histologie arriver à un diagnostic précis. Keller et Limpach observèrent après une hystérectomie pour chorio-épithéliome trois Ascheim-Zondek négatifs alors que la femme allait mourir dans les deux mois de métastases pulmonaires, la première réponse positive ne se plaçant qu'au vingt-septième jour. Inversement, on peut observer une persistance très prolongée de réaction qualitative positive après expulsion d'une môle. Longaker dans la discussion qui suivit à la Société d'Obstétrique de Philadelphie la publication de Mazer et Edeiken, apporta l'observation d'une femme de vingt-deux ans qui présenta pendant très longtemps, plus de deux mois après sa môle, des réactions d'Ascheim-Zondek et de Friedman positives. En l'absence de tout signe clinique il refusa d'intervenir

et eut la satisfaction de voir guérir sa malade. H. et M. Hinglais mettent d'ailleurs bien en garde contre la tentation d'opérer sur la persistance pendant plus d'un mois d'une réaction positive et n'accordent de valeur qu'à la courbe dressée sur les données d'un séro-titrage.

b) *Résultats négatifs :*

Depuis l'observation princeps de Lewoenstein, divers chorio-épithéliomes avec résultats négatifs ont été publiés.

Ginglinger trouva une réaction d'Ascheim-Zondek négative avec des urines pures et diluées à divers taux alors que l'examen histologique d'un nodule para-urétral ulcéré révélait un chorio-épithéliome typique et que la malade allait mourir de métastases diverses.

Hajek et Bareuther observèrent des réactions biologiques négatives dans un cas de métastase cérébrale rapidement mortelle. Shinoda publia un cas de chorio-épithéliome atypique avec réactions hormonales négatives. Le cas de Soetarso est encore plus démonstratif puisqu'il s'agissait d'un chorio-épithéliome absolument typique.

ETAT ACTUEL DE LA QUESTION

Ces quelques observations viennent de nous montrer que les différents procédés d'investigation peuvent parfois être en désaccord. Tout comme le critère clinique ou le critère histologique, le critère biologique est parfois mis en défaut.

Faut-il en conclure que nous sommes toujours désarmés en présence d'un chorio-épithéliome ? Certes non et si certaines tumeurs effroyablement malignes essaïmant en tous sens alors même que la môle est encore dans l'utérus, restent au-dessus des ressources thérapeutiques, les moyens dont nous disposons actuellement nous permettent le plus souvent d'opérer beaucoup plus tôt qu'autrefois.

Plus que les désaccords, les publications modernes mettent en évidence, si on les lit soigneusement, la fréquence des résultats concordants. Il n'est que de consulter l'article de Gough, chaud plaidoyer en faveur des méthodes biologiques où d'excellentes microphotographies montrent dans deux observations sur cinq un aspect de chorio-épithéliome typique dès le stade molaire, et ceux de Castallo, Schwalm, Phaneuf, de Mathieu et Palmer où nombre de eurentages donnèrent des résultats parallèles à ceux des diverses méthodes. La valeur considérable de l'examen histologique de la môle dans certains cas est bien mise en évidence par une observation de Goulart et Andrade qui saisit véritablement sur le vif la transformation chorio-carcinomateuse d'une môle hydatiforme. Godlewski pratiqua en 1922 une hystérectomie pour une môle très adhérente dont l'examen histologique montra la prolifération épithéliale végétante, et dix-huit mois plus tard, la malade présentait des métastases hépatiques mortelles.

Le fait que chacune des méthodes utilisées dans le dépistage du chorio-épithéliome ait pu, prise isolément, subir des échecs ne doit donc pas conduire le médecin à un septicisme excessif dont souffriraient en définitive

les malades, mais au contraire doit l'inciter à toujours employer concurremment tous les procédés susceptibles de lui fournir des renseignements. Il saura toujours se souvenir qu'en matière de biologie comme en matière d'histologie ou de clinique un signe négatif a toujours infiniment moins de valeur qu'un résultat positif. Pour donner en exemple le moyen de diagnostic auquel jusqu'ici on a toujours accordé le moins d'importance dans le dépistage du chorio-épithéliome nous rappellerons que sur les trois observations que nous rapportons, l'examen de la môle avait permis de soupçonner une fois, et d'affirmer les deux autres fois la transformation maligne. Il est vraisemblable que nous sommes tombés sur une série exceptionnelle mais, sans aller jusqu'à proposer l'hystérectomie sur ces seules données, nous pensons que l'on devra intervenir dans un cas analogue dès le premier signe clinique suspect, même si le séro-titrage ne permet pas encore de conclure à la malignité. Inversement une courbe hormonale ascendante avec un état général satisfaisant, commande l'hystérectomie sans attendre.

Le perfectionnement progressif des moyens de laboratoire et en particulier la mise au point du séro-titrage ne doivent pas faire abandonner la recherche soigneuse des signes cliniques, car c'est toujours de l'expérience et du sens critique du médecin que dépendra en définitive la précocité du diagnostic. Rien en médecine ne peut se résoudre à une simple équation mathématique, les résultats fournis par les méthodes de laboratoire les plus sûres demandent à être interprétés et surtout ces méthodes ne valent que ce que vaut celui qui les appli-

que. On devra se mettre à l'abri des causes d'erreurs en s'adressant toujours à un histologiste qualifié comme à un laboratoire éprouvé.

En s'entourant de toutes ces précautions, en mettant à contribution toutes les ressources de la clinique et du laboratoire, en combinant les diverses méthodes proposées, on arrive le plus souvent à diagnostiquer précocement le chorio-épithéliome et on améliore le pronostic éloigné de la môle hydatiforme.

Conclusions

1° Le diagnostic précoce du chorio-épithéliome découle des renseignements fournis par les trois éléments suivants :

- a) L'examen clinique attentif des malades atteintes de môle après l'évacuation utérine ;
- b) l'emploi de méthodes biologiques ;
- c) les renseignements fournis par l'histologie.

2° Il n'existe aucun signe clinique pathognomonique du chorio-épithéliome ; toutefois la persistance anormale d'un écoulement hémorragique ou la reprise de pertes sanguines anémiant graduellement la malade après l'expulsion d'une môle, la persistance ou l'augmentation de volume ou mieux l'apparition de kystes lutéiniques, l'apparition de nodules violacés à la vulve ou sur les parois vaginales doivent y faire penser. Il en est de même d'une toux accompagnée d'expectoration sanglante, ou de signes neurologiques évoquant l'idée

d'une tumeur cérébrale. L'erreur la plus fréquente consiste à méconnaître le chorio-épithéliome et à croire à toute autre affection gynécologique.

3° Les méthodes biologiques modernes et en particulier le séro-titrage hormonal, selon Brindeau et H. et M. Hinglais mettent à notre disposition un excellent procédé de diagnostic. Dans l'emploi du séro-titrage, toute série de résultats ascendante suivant une série de résultats descendante implique l'existence d'un chorio-épithéliome. Certaines observations tendraient à prouver que cette méthode peut connaître quelques échecs, d'ailleurs exceptionnels.

4° Le diagnostic histologique du chorio-épithéliome se fait principalement sur l'examen microscopique de la môle, et celui des fragments retirés par curetage.

a) L'examen de la môle ne permet pas à coup sûr, dans l'état actuel de nos connaissances, un pronostic absolument catégorique ; il est néanmoins des cas où l'on peut porter sur ses seules données un pronostic formel de transformation chorio-épithéliomateuse. Il mérite donc à ce titre d'être conservé et de peser lourdement sur la décision du médecin si les conclusions fournies par les autres méthodes sont indécises.

b) L'examen des produits de curetage surtout utile quand la notion d'un stade molaire préexistant n'est pas

certaine, mérite également d'être conservé, et rendra des services indéniables dans les cas douteux.

5° La responsabilité du médecin qui surveille une femme atteinte de môle hydatiforme est telle qu'il ne doit négliger aucun de ces procédés d'investigation pour arriver à un diagnostic aussi précoce que possible.

Le Doyen :
J. LÉPINE.

Le Président de Thèse,
VORON.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 23 Décembre 1938.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
A. LIRONDELLE.

Bibliographie

Pour tout ce qui concerne la bibliographie avant 1932, nous renvoyons le lecteur aux thèses suivantes :

BRIQUEL : *thèse de Nancy*, 1903. Tumeurs du placenta et tumeurs placentaires.

MERGER : *thèse de Paris*, 1932. Contribution à l'étude du chorio-épithéliome.

1. ACOSTA-SISON et GAIANG. — Chorionépithélioma. *Report of six recovered cases*, J. Philippine Islands M. A. ; **17** : 457, 1937.
2. AHUMADA, SAMMARTINO et PRESTINI. — Corioepitelioma endocervicale. *Boletín Soc. de Obst. y Ginec.*, Buenos-Aires ; **11** : 841, 1932.
3. ALBRECHT. — Entwicklung von Chorionepitheliom nach Blasenmole. *München. Med. Woch.* ; **83** : 982, 1936.
4. ANDRADE (C. G. de). — Um Caso de molla hydatiforme em transformação chorio-carcinomatosa. *Rev. de Gyn. e d'Obst.*, Rio de Janeiro ; **30** : 149, 1936.
5. ANDREL. — Rapporti tra gravidanza cervicale primitiva e corioepitelioma. *Ann. d. Ostet. e Ginec.* ; **54** : 315, 1932.
6. ARMANINI. — Contributo Clinicostatistico alla Studio delle mole vescicolari e del Corionepitelioma con particolare riguardo al trattamento terapeutico. *Ann. di Ostet. e Ginec.* ; Anniv. supp. p. 131, 1936.

7. ASCHEIM. — Glandular physiology : Pregnancy tests. *J. Am. Med. Ass.* : **104** : 1324, 1935.
8. ATHIAS (M.). — As formacoes corioepiteliais do ovario da cobaia. *Arquivo de Pathologia* ; Lisbonne ; **2** : 122, 1936.
9. ATTYGALLE (N.). — Commentary on a case of chorion-epithelioma with secondary growths in the vagina treated by removal of the uterus, tubes, ovaries, and with local excisions of the vaginal growths. *J. Ceylon Brit. M. A.* : **31** · 44, 1934.
10. BALKOW (E.). — Chorionepitheliom und Ascheim-Zondek-Reaction. *Zent. f. Gyn.* ; **57** : 159, 1933.
11. BASILE (A). — Sulla genesi delle modificazioni ovariche nella mola vescicolare e nel corioneptelioma. *Arch. di Ostet. e Ginec.* ; **1** : 338, 1937.
12. BAZY (L.), HINGLAIS (H. et M.) et FORT (R.). — A propos de l'étude hormonale du sérum chez une femme atteinte de chorio-épithéliome avancé. *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.* ; **61** : 1088, 1935.
13. BEACH (R. M.). — Chorionepithelioma treated by radium followed by hysterectomy. *Am. J. Obst. a. Gyn.* ; **27** : 782, 1934.
14. BEASLEY (B. T.). — Chorionepithelioma and vesicular mole. *Southern. Med. J.*, juin 1932, p. 585.
15. BEATTIE (John). — A case of chorionepithelioma of the uterus, confined entirely to the myometrium, diagnosed by the Zondek-Ascheim test. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 22 juin 1934, p. 1.500.
16. BENITO. — El corioepitelioma. Su interpretacion histologica. *Semana med.* ; **44** : 1440, 1937.
17. BENTHIN. — Chorionepitheliom. *Nordostdeutsche Gesellschaft für Gynäk.*, 4 december 1932. — *C. R. in Zent. f. Gyn.* , **57** : 1092, 1933.
18. BENTHIN. — Chorio-épithéliome et torsion des annexes. *Med. Klin.* ; **34** : n° 18, 1938.
19. BERDEAL AVILA. — Reacciones hormonales. *Prensa med. Argent.* ; **24** : 2360, 1937.

20. BERTIN (Jean). — Contribution à l'étude de l'inondation péritonéale dans le chorio-épithéliome. *Thèse de Paris*, 1936.
21. BETTINGER (Hans). — Beitrag sur Lehre vom Chorionepitheliom. *Zentr. f. Gyn.* ; **56** : 1451, 1932.
22. BISHOP (P. M. F.). — The Friedman test for pregnancy. *Guy's Hosp. Report.* ; **83** : 308, 1933.
23. BLACK (W. T.). — Chorionepithelioma of the uterus. *Am. J. of Surgery* ; **20** : 651, 1933.
24. BOLLEN (A. L.). — Un cas atypique de C. E. *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* ; **79** : 5551, 1935.
25. BONNE (C.). — Application pratique de la réaction de Friedman *Nederl. Tijdschr. v. Nederl. Indië* ; **77** : 898, 1937.
26. BORRAS. — El corioepitelioma y la reaccion de Ascheim-Zondek. *Semana Med.* ; **39** : 1670, 1932 ; et *Revista medical de Rosario* ; **22** : 91, 1932.
27. BORRAS (P. E.). — El corioepitelioma. 1 vol. 320 pages. L. Ateneo, éditeur, Buenos-Aires, 1936.
28. BORRAS, BENITO et NAVARRO. — Corioepitelioma, metriorina, endometrioma y endometriosis. *Bol. Soc. de Obst. y Ginec.*, Buenos-Aires, 1933 ; et *Semana med.* ; **40** : 745, 1933.
29. BOTTARO, ARRILAGA et BIANCHI. — Corioepitelioma primitivo da trompa. *Prensa Med. Argentina* ; **23** : 1025, 1936.
30. BOURG (R.). — Etude biologique et clinique de la môle hydatiforme et du chorioépithéliome. *Rev. française de Gyn. et d'Obst.* ; **27** : 1, 1932.
31. BOURG. — Utilisation de la lapine pour le diagnostic biologique de la grossesse. *Soc. Med. Hôp. de Bruxelles*. Juin 1932.
32. BOURG (R.). — Sur la valeur pratique du dosage du Prolan. *Gynécologie et Obstétrique* ; **37** : 343, 1938.
33. BREWS (A.). — A follow-up survey of the cases of hydatiform mole and chorion-epithelioma treated at the

- London Hospital since 1912. *Proc. Roy. Soc. Med.*; **28** : 1213, 1935.
34. BRINDEAU. — Considérations sur la môle hydatiforme. *Gaz. Méd. de France et des Pays de Langue franç.*, mars 1934.
35. BRINDEAU et HINGLAIS (H.). — Contribution à l'étude de l'emploi de la lapine dans le diagnostic biologique de la grossesse (réaction de Friedman et Adèle Brouha). *Gynécologie et Obstétrique*; **25** : 177, 1932.
36. BRINDEAU et HINGLAIS (H.). — Des principales causes d'erreur dans le diagnostic biologique de la grossesse. *Ann. de Méd. légale*, n° 7, juillet 1936.
37. BRINDEAU et HINGLAIS (H. et M.). — Contribution à l'étude quantitative de l'action des hormones préhypophysaires chez la lapine adulte. *C. R. Soc. de Biologie*, 12 nov. 1932, t. III, p. 583.
38. BRINDEAU et HINGLAIS (H. et M.). — Action des doses connues d'hormones préhypophysaires chez la lapine adulte. *C. R. Soc. de Biologie*, 19 nov. 1932, t. III, p. 604.
39. BRINDEAU et HINGLAIS (H. et M.). — Contribution à l'étude quantitative de l'hormone préhypophysaire dans les humeurs de la femme enceinte (grossesse normale et grossesse pathologique). *C. R. Soc. de Biologie*, 17 déc. 1932, t. III, p. 988.
40. BRINDEAU et HINGLAIS (H. et M.). — Contribution à l'étude quantitative des hormones préhypophysaires à action génitale dans les humeurs de la femme enceinte. *Presse Médicale*, n° 35, p. 705, 3 mai 1933.
41. BRINDEAU et HINGLAIS (H. et M.). — Recherche sur les propriétés physiologiques du Prolan. *Presse Médicale*, n° 85, p. 1657, 24 oct. 1934.
42. BRINDEAU et HINGLAIS (H. et M.). — Diagnostic biologique du chorioépithéliome malin chez la femme après évacuation d'une môle hydatiforme. *C. R. Soc. Biologie*, **118** : 46, 1935.

43. BRINDEAU et HINGLAIS (H. et M.). — Nouvelle méthode permettant le diagnostic précoce du chorio-épithéliome malin après évacuation d'une môle. *Presse Médicale*, n° 51, p. 1017, 26 juin 1935.
44. BRINDEAU et HINGLAIS (H. et M.). — La réaction de Ascheim-Zondek et le séro-titrage de Brindeau-Hinglais dans la pratique gynécologique. *Journal de Chirurgie*, juin 1938.
45. BRINDEAU, HINGLAIS (H. et M.) et MERGER. — Diagnostic précoce d'une complication maligne après môle hydatiforme par la méthode hormonale rapide de Brindeau-Hinglais. *Mémoires de l'Acad. de Chir.*, Paris ; **63** : 733, 1937.
46. BUERI (P.). — Etiologia dei tumori e corion-epitelioma. *Gazz. d. Osp.* ; **54** : 99, 1933.
47. BULMAN. — Chorionepithelioma : 2 cases. *Clin. J.*, **67** : 205, 1938.
48. BUNNAG (T.) et BACHMAN (C.). — Chorionepithelioma of the Fallopian tube. *Am. J. Obst. a Gyn.* ; **27** : 276, 1934.
49. BURMESTER (O.). — Chorionepitheliom als Ursache lebensbedrohender innerer Blutung. *Zentr. f. Gynäk.* ; **60** : 3021, 1936.
50. BUTTERWORTH (T.) et KLANDER (J.). — Malignant melanomas arising in moles. Report of 50 cases. *J. of Am. Med. Ass.* ; **102** : 739, 1934.
51. CALDWELL. — Chorionepithelioma. *Kentucky Med. J.* ; **35** : 172, 1937. Voir également : *Am. J. Surgery* ; **40** : 638, 1938.
52. CAMARA. — Sobre corioepitelioma. *Rev. med. de Pernambuco* ; **7** : 237, 1937.
53. CAOQUETTE et GARAUT. — Un cas de Pseudo-chorioadénome de Ewing avec petit nombre de cellules choriales. *Bull. Soc. méd. des Hôp. Univ. de Québec*, p. 329, sept. 1934.
54. CASTALLO (M.). — Early detection of chorionepithelioma by means of anterior pituitary hormone tests, with report of a case. *Am. J. Obst. a. Gyn.* ; **26** : 893, 1933.

55. CASTRO-BARBOSA (Nelson de). — A proposito do diagnostico da Gravidez pela recção de Zondek-Friedman. *Ann. Brasilieras de Gynecologia*, 1 vol. II, nº V, déc. 1936.
56. CHAMORRO (A.). — Le diagnostic hormonal de la môle et du chorio-épithéliome. *Rev. Espanola de Obst. y Gin.*, nº 241, janvier 1936.
57. CHISHOLM (J.). — Chorionepithelioma following full-time pregnancy. *J. Obst. and Gyn. British. Emp.* ; **41** : 1.053, 1934.
58. CHOMÉ. — Article-Choriépithéliome in Encyclopédie Médico-Chirurgicale. *Gynécologie-Mamelle*, t. 2, p. 627, édition 1938.
59. CLAUBERG (Carl). — Schwangerschaftsreaktion am Ovar des infantilen Kaninchens, eine Erleichterung der hormonalen Diagnose des Chorionepithelioma. *Zentr. f. Gynäk.* ; **56** : 964, 1932.
60. CLEMNER et HANSMANN. — The origin of chorionepitheliomas and of emboli from trophoblastic fragments enclosed in the myométrium. *Am. J. of Obst. and Gyn.* ; **29** : 532, 1935.
61. COHN. — Spontane Uterusruptur bei Frühgeburt, Ursache : Chorionepitheliom. *Zentr. f. Gynäk.* ; **56** : 2013, 1932.
62. COLELLA (L.). — Sulle infiltrazioni coriali in genere e sul corionepitelioma in specie, contributo clinico e istologico di un caso di corionepitelioma delle ovaie. *Gazz. internaz. med. chir.* ; **41** : 136, 1933.
63. CORREA DA COSTA. — Chorio-epithelioma. *Ann. brasil. de Gynec.* ; **1** : 97, 1936.
64. COSGROVE (S. A.). — Value of hormonal findings (Friedman test) in hydatiform mole and chorionepithelioma. *Am. J. Obst. a. Gyn.* ; **35** : 581, 1938.
65. COX (W.). — Chorionepithelioma. *Kansas Med. Soc. J.* ; **36** : 505, 1935.

66. CRON (R. S.).— Chorionepithelioma complicated by septi-
cemia. *Am. J. Obst. et Gyn.* ; **32** : 348, 1936.
67. CURTIS. — Chorionepithelioma of the uterus. *Surgery,
Gynecology and Obstetrics* ; **54** : 861, 1932.
68. CZYSAK (J.). — W sprawie różniczkowego rozpoznania
nabłoniaka Kosmowego. *Gynekologia Polska* ; **12** :
229, 1933.
69. DABNEY (M. Y.) et DABNEY (Eugenia B.). — Friedman test
in hydatid mole. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* ;
59 : 185, 1934.
70. DANESI (Hugo). — Utero didolfo y corioepitelioma. *Se-
mana med.* ; **1** : 368, 1935.
71. DANIEL (C.) et CRAINCICANU. — Deux cas de chorio-épi-
théliome tardif. *Soc. de Gyn. de Bucarest*, février 1932. —
C. R. în Revue franç. de Gyn. et d'Obst. ; **27** : 232, 1933.
72. DAVÉO. — Diagnostic d'un chorio-épi-
théliome par la
réaction d'Ascheim-Zondek (technique de Friedman et
A. Brouha). *Bull. Soc. Obst. et Gyn.* ; **22** : 215, 1933.
73. DAVIS (M. E.) et BRUNSCHWIG (A.). — The roentgen-
therapy of Chorionepithelioma. *Am. J. Obst. a. Gyn.* ; **31** :
987, 1936.
74. DEKANIC (G.). — Primär malignes Chorionepitheliom des
Ovariums auf der Basis eines Teratoblastoms. *Verh.
der V. Jugosl. Vers. operat. Med.* (Beograd, 1934).
75. DENISENKO (S. A.). — Zur Frage der präzisen Feststellung
der Diagnose bei Chorioepitheliom. *Monatschr. f. geb.
u. Gynäk.* ; **95** : 381, 1933.
76. DEVRAIGNE (L.). — De la môle hydatiforme et de ses com-
plications. *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 11^e 1, janv.
1935.
77. DICKSON (J. G.). — Chorionepithelioma. Should serum
from the female in the puerperium and pregnancy be
given a therapeutic trial. *U. S. Navy Med. Bull.* ; **33** :
358, 1935.
78. DIGONNET et VERNE. — Une observation de gestation mo-
laire suivie de chorio-épi-
théliome malin. Dosage des

- hormones gonadotropes, *Bull. Soc. Obst. et Gyn.* ; **26** : 565, 1937.
79. DLUGI (II.). — Erreur de diagnostic au cours d'une opération : grossesse interstitielle prise pour un chorio-épithéliome. *Ginek. polska* ; **14** : 715, 1935.
80. DORR (W. R.) et CUTLER (O. I.). — Chorionepithelioma in a patient seventy years of age. *California a. West. Med.* ; **37** : 247, 1932.
81. DRYCHNO et TARLO. — A propos de la guérison spontanée du chorio-épithéliome. *Kasan Med. J.*, 1931, n° 8. — *C. R. in Münch. Med. Woch.* ; **79** : 1774, 1932.
82. DUBRANSKY. — Valeur de la réaction de Friedman dans le diagnostic du chorio-épithéliome. *Budapesti orvosi ujsag.* ; **35** : 529, 1937.
83. DUBUISSON-BROUHA (A.). — Les bases du diagnostic biologique de la grossesse : emploi des réactions dans le chorio-épithéliome. *Liège Médical* ; **31** : 415, 1938.
84. DURANTE et LEMELAND. — Tumeurs de la caduque : déciduomes vrais ou myométriomes. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.* ; **22** : 277, 1933.
85. DYER (R. H.). — Two cases of chorioncarcinoma. *Clin. J.* ; **53** : 164, 1934.
86. EERLAND. — Hémorragie abdominale due à un chorio-épithéliome sans relation avec la cavité utérine, développé un an et demie après une gestation molaire. *Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië* ; **77** : 3073, 1937.
87. EHRHARDT (C.). — Biologische (hormonale) Diagnosen aus dem Harn. *München. med. Wochenschr.* ; **83** : 8, 1936.
88. ELLIOT. — Chorionepitheoma associated with living child. *British. Med. J.* ; **2** : 909, 1937.
89. ELLIOT. — Bullous dermatosis (herpes Gestationis) of toxic Origin, Case involving association with Chorioncarcinoma. *Arch. Dermat. and Syph.* ; **37** : 219, 1938.
90. ENGELHARDT (Erich). — Die bedeutung des gonodotropen Hormonnachweises für die Diagnose des Chorionepi-

- thelioms und dessen Dauerheilung. *Zentr. f. Gynäk.* ; **59** : 2730, 1935.
91. ENGELHARDT. — Malignes chorionepitheliom und biologische Schwangerschaftsprobe. Verein der Aerzte in Steiermark 22 mars 1935. *C. R. in Münch. Med. Woch.* ; **83** : 124, 1936.
92. EVERSMAAN. — Ueber chorionepithelioma malignum. Geburtshilfliche Gesellschaft zu Hamburg 26 janv. 1934. *C. R. in Zentr. f. Gynäk.* ; **58** : 2800, 1934.
93. EWALD (F. K.). — Zur Diagnose des Chorionepitheliom aus dem Liquor. *Zentr. f. Gynäk.* ; **60** : 559, 1936.
94. EYDING. — Chorionepitheliom intragraviditatem unter dem klinischen Bild einer Leukämie. *Monatschrift für Geb. u. Gynäk.* ; Bd. XCV, Hft. 6, 1934.
95. EYMER (H.). — Zur Behandlung des Chorionepithelioms. *Strahlentherapie* ; **44** : 241, 1932.
96. FAJRAJZEN (W.). — Nabloniak Kosmowkowy zloslirvy w swietle badan Konstytucji narsadu plciowego. *Gynekologja Polska* ; **12** : 285, 1933.
97. FAJWLECZEWICZ (J.) et HURWICZ (S.). — Chorion-épithéliome malin en clinique médicale. *Warszawskie Czasopismo Lekarskie* ; **12** : n° 11, 21 mars 1936.
98. FEINER (David). — Chorionepithelioma with a long latent period. *Am. J. Obst. a. Gyn.* ; **29** : 840, 1935.
99. FIKENTESCHER. — Zur Kenntnis metastasierender Chorionepitheliomteratome und ihrer Hormonausscheidung. *Zentr. f. Gynäk.* ; **61** : 49, 1937.
100. FLEURANT (H.), KELLER (R.) et MEYER (P.). — Chorion-épithélioma de la trompe. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.* ; **23** : 197, 1937.
101. FLUHMAN (C. F.) et HOFFMANN (P. E.). — Gonad-Stimulating hormone in urine of a patient with a chorionepithelioma uteri. *Proc. Soc. Exp. Biol. et Méd.* ; **31** : 1014, 1934.
102. FORNERO. — *Rapport au 35^e Congrès National de la Société italienne d'Obstétrique et de Gynécologie*, 16-18 octobre 1938.

103. FRADA (G.). — Il tasso magnesienico nella gravidanza molare e nel corioneepitelioma. *Biochim. e. terap. Sper.* ; **24** : 538, 1937.
104. FRANK. — Unusual gynecological conditions : their diagnosis and their treatment. *Surg. Clin. North. America* : **13** : 271, 1933.
105. FRIEDMAN (M. H.). — Quantitative observation on action of extracts of urine of pregnancy. *J. Pharmacology and exp. Therap.* ; **45** : 7, 1932.
106. FRIEDRIKSON (A.). — Three cases of chorioneplithelioma. *Acta Obst. Gynec. Scand.* ; **17** : 82, 1937.
107. FUJI. — Symptômes simulant l'hystérie comme manifestations principales de métastases cérébrales d'un chorio-épithéliome malin. *Taiwan Igakkai Zasshi* ; **35** : 1250, 1936.
108. FUJIMORI et KOBAYASKI. — An instance of chorioneplithelioma cured naturally. *Jap. J. Obst. a. Gyn.* ; **19** : 489, 1936.
109. FULCONIS. — Môle hydatiforme et chorio-épithéliome. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.* ; **23** : 196, 1934.
110. FUNKE. — Chorioneplitheliom nach normaler Geburt. *Zentr. f. Gynäk.* ; **62** : 1559, 1938.
111. GAL (F.). — Uber einen durch Radium geheilten Fall von Chorioneplitheliom der Vagina. *Strahlentherapie* ; **47** : 322, 1933.
112. GALLI (R.) et TOLDO (L.). — Gravidanza extrauterina? Corioepitelioma. *Clin. Ostet.* ; **35** : 345, 1933.
113. GALLOWAY (Charles A.). — Chorioneplithelioma following hydatiform mole. *Am. J. Obst. et Gyn.* ; **24** : 452, 1932.
114. GARBER (M.) et YOUNG (A. M.). — Early chorioneplithelioma arising in hydatiforme mole. *Am. J. Obst. et Gyn.* ; **32** : 321, 1936.
115. GARCIA PASTOR. — Consideraciones clinicas a proposito de un caso de mole hidatiforme. *Cron. Med. Valence* ; **36** : 691, 1932.

116. GASQUET (P.). — Le diagnostic clinique des déciduomes malins. *Soc. Franç. de Gyn.*, avril 1933. *C. R. in Rev. fr. Gyn. et Obst.* ; **27** : 738, 1933.
117. GERBER (I. E.). — Ectopic chorionepithelioma. *J. Mt Sinai Hosp.* ; **2** : 135, 1935.
118. GERNEZ (L.). — Diagnostic biologique de la grossesse. *Thèse de Lille*, 1932.
119. GEUS (C. J. H. de). — De zwangerschapsreactie van Ascheim-Zondek bij mola hydatidosa en chorion-epitheloom. *Genesk. tijdschr. v. Nederl. Indië* ; **75** : 295, 1935 ; et *Nederl. tijdschr. v. Verlosk en Gynaec.* ; **38** : 97, 1935.
120. GINGLINGER. — Localisation para-urétrale d'un chorio-épithéliome, trois ans après une môle hydatiforme, un an après un accouchement à terme. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.* ; **27** : 158, 1938 ; et *Le Médecin d'Alsace et de Lorraine*, 1^{er} juin 1938.
121. GIZOWSKI. — Un cas de rupture spontanée de l'utérus par une môle vésiculaire maligne. *Ginekologja Polska* ; **13** : 380, 1934.
122. GIZOWSKI et MEISELS. — Métastases vaginales du déciduome malin traitées par les rayons X. *Polska Gaz. lek.* ; **13** : 309, 1934.
123. GONNET, BANSSILLON, MARION et MENEULT. — Rupture spontanée du fond utérin au voisinage du terme en dehors de tout début de travail, léiomyome malin de l'utérus. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.* ; **27** : 246, 1938.
124. GONNET, BANSSILLON et MENEULT. — Môle hydatiforme, chorio-épithéliome intra-utérin. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.* ; **27** : 294, 1938.
125. GONNET, DARGENT et MOREL. — Péritonite généralisée mortelle par perforation d'un chorio-épithéliome. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.* ; **23** : 153, 1934.
126. GONZALEZ-MARMOL (Donato). — El diagnostico precoz y el tratamiento radical del corio-epitelioma consecutivo a la mole hidatidica. *Vida Nueva* ; **37** : 503, 1936.

127. GOSTIMIROVIC (D.). — Das Verhalten und die klinische Bedeutung der Prolanausscheidung bei destruirender Blasenmole und bei Chorionepithelioma malignum nach Strahlenbehandlung. *Münch. Mediz. Wochenschrift* ; **79** : n° 16, 15 avril 1932.
128. GOSTIMIROVIC. — Weiteres über die Klinische Bedeutung der Prolanausscheidung nach Strahlenbehandlung. Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 7 février 1932. *C. R. in Zentr. f. Gynäk.* ; **57** : 834, 1933.
129. GOUGH (James A.). — A study of five patients with chorionepithelioma. *Am. J. Obst. a. Gyn.* ; **34** : 266, 1937.
130. GRANZOW (J.). — Zur Kasuistik der Diagnose des Chorionepithelioma malignum aus dem Harn durch die Reaktion nach Ascheim-Zondek. *Zentr. f. Gynäk.* ; **57** : 2962, 1933.
131. GREENBLATT et PUND. — Inquiry into nature of so-called syncytioma, reconsideration of chorionepithelioma. *South. M. J.* ; **31** : 140, 1938.
132. GRÖNE (O.). — Beiträge zur Frage der Diagnose des Chorionepithelioma malignum. *Acta Obstetrica Gynecologica Scandinavica* ; **14** : 213, 1934.
133. GROS. — Une tumeur utérine rare, d'origine ovulaire : le myométriome. *Thèse de Paris*, 1935.
134. GRUDZEW et RUSSKY. — Zur Kenntnis des primären Chorionepithelioms der Tube auf Grund ektopischer Gravidität. *Zentr. f. Gynäk.* ; **57** : 2618, 1933.
135. GUÉRIN. — Intérêt de la réaction de Zondek et Ascheim pour le diagnostic des complications de la môle hydatiforme. *Thèse Lyon*, 1932.
136. GUÉRIN-VALMALE et VERDEUIL. — Môle hydatiforme suivie de chorio-épithéliome ; réaction de Brouha. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.* ; **22** : 212, 1933.
137. GUZMAN (L.). — Placentoma maligno tratado por rayos X profundos. *Bol. Soc. de Chir. de Chile* ; **10** : 335, 1932.

138. HAJEK (Otto) et BAREUTHER. — Chorionepitheliommetastase im Gehirn bei negativen Hormonbefund. *Zentr. f. Gynäk.* ; **60** : 322, 1936.
139. HAMANT et ESCOUBÈS. — Les méthodes modernes de diagnostic du chorio-épithéliome. *Rev. med. de Nancy* ; **66** : 402, 1938.
140. HAMANT, ROTHAN et RICHON. — Déciduome malin. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.* ; **25** : 89, 1936.
141. HAMDI (H.). — Histogénèse des chorio-épithéliomes ectopiques. *Ann. d'Anat. path.* ; **12** : 493, 1935 ; et *Acta Cancérol.* ; **1** : 301, 1935
142. HANMAN (G. H.). — Chorionic carcinoma. *Brit. M. J.* ; **2** : 1046, 1933.
143. HASHIMOTO. — Über das sogenannte Hypophysenvorderlappenhormone in der Cerebrospinalflüssigkeit. Mit einen Anhang : Eine biologische Diagnose der Blasenmole und der bösartigen Chorionepithelioms. *Zentr. f. Gynäk.* ; **56** : n° 37, 1932.
144. HAUSMANN (G. H.) et BUDD (G. W.). — Massive unattached retroperitoneal tumors. *J. Am. Med. Ass.* ; **98** : 6, 1932.
145. HEIM (K.). — Zur Hormonanalyse bei der Blasenmole und beim Chorionépitheliom. *Med. Klin.* ; **30** : 700 ; 1934.
146. HEIM (K.). — Hyperprolanurie et pathologie de la grossesse. *Die Med. Welt* ; n° **52** : 26 déc 1936, p. 1868.
147. HELGA (Gerber). — La réaction d'Ascheim-Zondek. Son importance pour l'endocrinologie et le diagnostic des tumeurs. *Thèse de Paris*, mars 1933.
148. HESKIA (Jacob). — Rôle des éliminations hormonales dans le diagnostic et le pronostic des môles hydatiformes et des chorioépithéliomes. *Thèse de Paris*, 1935.
149. HINGLAIS (H. et M.). — Le diagnostic précoce du chorio-épithéliome malin post-molaire. *La Médecine* ; **17** : 722, 1936.

150. HINGLAIS (H. et M.). — Le diagnostic de la grossesse et le diagnostic différentiel des grossesses normales ou pathologiques par la méthode biologique. *La Pratique Médicale française* ; **17** : 23, 1936.
151. HINGLAIS (H. et M.). — Diagnostic biologique de la grossesse. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Obstétrique, tome I, Refonte Novembre 1937)*.
152. HOCHÉ et BOHÈME. — Un cas de chorio-épithéliome. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.* ; **24** : 409, 1935.
153. HOFMANN (H.). — Ein Fall von Spontanheilung eines Chorionepithelioms der Scheide. *Monatsschrift f. Geb. u. Gynäk.* ; Bd XCIII, n° 5.
154. HORINAGA. — Deux cas de chorio-épithéliome malin ectopique. *Nagasaki Igakkwaï Zasshi* ; **15** : t. 2, 25 nov. 1937.
155. HUARD et RENUCCI. — Chorio-épithéliome utérin. *Bull. et Mém. de la Soc. de Chir. de Marseille* ; n° 8, oct. 1935.
156. IKEDA (Y.) et IKEDA (K.). — Kasuistische Beiträge zum Chorionepithelioma malignum. *Zentr. f. Gynäk.* ; **57** : 2623, 1933.
157. IRUBE (K.) et OGURA (T.). — Chorionepithelioma malignum with cardinal symptom of intra peritoneal bleeding and metastasis in gingiva. *Jap. J. Obst. a. Gyn.* ; **19** : 476, 1936.
158. ISBRUCH. — Zum Problem Schwangerschaft, Blasenmole, Chorionepitheliom und Ascheim-Zondek-Reaktion. *Zentr. f. Gynäk.* ; **62** : 161, 1938.
159. ISRAËL et JABRE. — Un cas atypique de môle hydatiforme. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.* ; **23** : 29, 1934.
160. JALLEY. — Diagnostic de la grossesse par les injections d'urine à la lapine. *Thèse de Paris*, 1933.
161. JESSING (A.). — Signification diagnostique de la réaction d'Ascheim-Zondek dans le chorio-épithéliome. *Ugeskr. f. Laeger* ; **98** : 245, 1936.
162. JIMENEZ (J.). — Embarazo molar con síndrome toxico eclámpsiforme Degeneración maligna. *Progresos de la Clin.* ; **43** : 49, 1935.

163. JOURAVIEFF. — Môle hydatiforme et Chorio-épithéliome. *Gyn. et Obst.* ; **27** : 223, 1933.
164. KELLER (R.). — Chorio-épithéliome et rayons X ultra-pénétrants. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.* ; **21** : 155, 1932.
165. KELLER (R.). — Chorio-épithéliome et son traitement aux rayons X. *Gyn. et Obst.* ; **25** : 440, 1932.
166. KELLER (R.) et LIMPACH (J.). — Résultats d'apparence contradictoires de la réaction biologique de grossesse observés dans un cas de chorio-épithéliome. *Gyn. et Obst.* ; **37** : 168, 1938.
167. KIMBROUGH Junior (R. A.). — The value of hormonal study in the diagnosis of chorion epithelioma. *Am. J. Obst. et Gyn.* ; **28** : 12, 1934.
168. KLATFEN (E.). — Ueber das Vorkommen chorioepitheliomatöser Strukturen im Eierstock. *Arch. f. Gynäk.* ; **158** : 131, 1934.
169. KOBAK. — Interpretation of excessive gonadotropic hormones excreted in urine in early pregnancy (in relation to diagnosis of chorionepithelioma and hydatiform mole). *J. Am. Med. Ass.* ; **110** : 1179, 1938.
170. KOEHLER. — Die diagnostische und prognostische Bedeutung der Ascheim-Zondek-Reaktion bei Blasenmole und Chorioepitheliom. *Zentr. f. Gynäk.* ; **59** : 1049, 1935.
171. KOHIIHAGE. — Chorionepitheliom. Artzliche Bezirksvereinigung der Reichsärzte Kammer 12 fév. 1937 *Munch. Med. Woch.* ; **84** : 1275, 1937.
172. KRUGLIKOWA et MAGID. — Zur Strahlenbehandlung des Chorionepitheliomes. *Roentgenpraxis* ; **4** : 976 1932.
173. KUMANO. — Über ein Chorio-Epithelioma malignum an der Milchdrüse. *Mitt. a. d. med. Akad. z. Kioto* ; **16** : 342, 1936.
174. KUPPENHEIM. — Chorionepitheliom. Oberrheinische Gesellschaft f. Geburtshilfe und Gynäkologie, 23 octobre 1932. *C. R. in Zent. f. Gyn.* ; **57** : 1325, 1933.
175. LACKNER et LEVENTHAL. — Chorionepithelioma of the uterus. Cure in a young woman presenting extensive metastases. *J. A. M. A.* ; **98** : 1136, 1932.

176. LADREYT et DRUGMAN. — Coexistence d'un épithélioma d'origine glandulaire et d'un chorio-épithéliome dans un même utérus. *Bull. Ass. fr. pour étude du Cancer*, 28^e année, XXIV, p. 64, 1935.
177. LAFARGUE et BONNARD. — Chorionépithéliome primitif du ligament large. *Bordeaux chirurgical* ; **5** : 134, 1934.
178. LAFARGUE (P.) et BOURSIER (R.). — A propos des moyens actuels de diagnostic et de pronostic du chorio-épithéliome de l'utérus, importance de la réaction biologique. *Bordeaux chirurgical* ; **5** : 153, 1934.
179. LANTUÉJOUL et MICHON. — Diagnostic biologique d'un cas de chorio-épithéliome malin. *Soc. Nat. de Chir.* (discussion : H. et M. Hinglais). *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.* ; **61** : 1089, 1935.
180. LAPHAM (M. E.). — Report of a case of chorionepithelioma followed by Friedman test. *Am. J. Obst. a. Gyn.* ; **23** : 906, 1932.
181. LASH (A. F.). — Endocrinology in relation to obstetrics and gynecology. *International abstracts of Surgery*, 1936, t. 2, p. 1.
182. LAZARD (E. M.) et KLIMAN (F. E.). — Ascheim-Zondek reaction in the early diagnosis of Chorionepithelioma. *West J. Surgery* ; **44** : 149, 1936.
183. LAZARESCU (G.) et PLATAREANU (V.). — Perforatie uterina prin chorio-epitheliom. *Gynecologie si Obstetrica*, n^{os} 5-6, janv. 1933.
184. LAZARESCU, STOIA et COSTACHESCU. — Un cas de chorio-épithéliome de l'utérus. *Spitalul* ; **56** : 341, 1936.
185. LAZARUS-BARLOW (P.). — The Friedman test in hydatiform mole and chorionepithelioma. *Brit. M. J.*, n^o 1, 71, 1937.
186. LEBEDOVA (A.). — Sloutchai chorionepithelionemy izletchennoi roentgentherapieï. Problemy Klinich onkologii Sverdlosk. Ob. nauchno-prakt. *Physiother. Inst.*, 1936, 3, p. 242.

187. LEMELAND. — Considérations sur les tumeurs utérines malignes d'origine ovulaire. *Leçons du Jeudi soir à la Clinique Tarnier*, 10^e année, 1933.
188. LEROUX et ISIDOR. — Les fibres musculaires lisses de l'utérus au cours des chorio-épithéliomes. *Bull. Ass. fr. pour l'Etude du Cancer*, 28^e année, XXIV, p. 46, 1935.
189. LEVENTHAL (M. L.) et SAPHIR (W.). — Chorionepithelioma. Early diagnosis by the quantitative determination of anterior pituitary like principles from urine of pregnancy. *J. Am. Med. Ass.* ; **103** : 668, 1934.
190. LINETT (Joseph M.). — Observations on concentration of anterior pituitary like hormone in the urine in chorionepithelioma, with report of a case. *Am. J. Obst. a. Gyn.*, **31** : 128, 1936.
191. LOS SANTOS (E. V. de). — Ectopic chorionepithelioma. *Philippine Isl. Med. Ass. J.*, juillet 1937, p. 403.
192. LUCCIONI. — Chorio-épithéliome utérin. *Bull. et Mém. de la Soc. de Chir. de Marseille*, n° 1, janv. 1935.
193. LULL. — Chorionepithelioma following full - term pregnancy. *Am. J. Obst. a. Gyn.* ; **30** : 730, 1935.
194. LUNDEN (T.). — Radiothérapie du chorio-épithéliome. *Svenska läk. tidning* ; **30** : 56, 1933.
195. LUTFI et SHUEKRUE (M. B.). — Chorio-épithéliome malin avec métastases prédominant dans les glandes à sécrétion interne. *Beitr. z. path. Anat.* ; **90** : 666, 1933.
196. MACHADO (L. M.). — Sobre sete casos de chorio-epithelioma. *Rev. de Gynec. e d'Obst.* ; **29** : 206, 1935.
197. MACHADO HORTA (Henrique). — Chorio-epithelioma com luteinização massiça dos ovarios. *Revista de Gynecologia e d'Obstetrica*, Rio de Janeiro ; **32** : t. 2, n° 2, août 1938.
198. MACZEWSKY (S.). — Uwagi Kliniczne o nablioniaku Kosmowkowym ze szczegolnym Uwzględnieniem leczenia. *Ginek. Polska* ; **14** : 599, 1935.
199. MAKI et TAKEDA. — Primary malignant chorionepithelioma of ovary. *Tr. Jap. Path. Soc.* ; **21** : 850, 1931.

200. MALLET-GUY. — Chorio-épithéliome primitif du vagin. *Lyon Médical*, **112** : 35, 1933.
201. MANDELSTAMM (A.). — Beitrag zur Frage des Chorionepithelioms und seiner hormonalen Untersuchungen. *Arch. f. Gynäk.* ; **160** : 239, 1935.
202. MANHOFF (B.). — Chorioepithelioma. *J. Florida M. A.* ; **21** : 335, 1935.
203. MANN (B.) et LEFF (B.). — Value of hormonal test (Friedman) in hydatiform mole and chorionepithelioma. *Med. Rec.* ; **140** : 306, 1934.
204. MANZ (R.). — Über massive Geschwülstthrombenbildung (Spätmetastasen) bei Chorionepitheliom mit besonderer Berücksichtigung der Ausheilungsvorgänge. *Arch. f. Gynäk.* ; **164** : 60, 1937.
205. MARSALEK (J.). — La réaction d'Asheim-Zondek et sa valeur en présence de la môle vésiculaire et du chorio-épithéliome. *Spisy lek. Fak. Mazaryk. Univ. Brno* ; **12** : 11, 1932.
206. MARTINEZ DE LA CRUZ, MENENDEZ MORELL et KOURI. — Un caso de corioepithelioma. *Rev. de med. trop. y parasitol.* ; **3** : 515, 1937.
207. MASSAZZA (M.). — Esperienze di terapia della infiltrazione corio-sinciziale e del corio-epitelioma con desintegrati di villi coriali umani. *Ginecologia Torino* ; **3** : 399, 1937.
208. MATHIAS. — Die allgmeinpathologische Bedeutung hypophysärer Strukturänderungen durch Sekreteinfluss eines Chorionepithelioms. Tagung des Südost-deutschen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie, 22-23 octobre 1932. *C. R. in Zent. f. Gynäk.* ; **57** : 1381, 1933.
209. MATHIAS (E.). — Bericht über ein Chorionepitheliom mit deutlicher Schwangerschafts-hypophyse. *Arch. f. Gynäk.* ; **152** : 312, 1933.
210. MATHIEU (Albert). — Hydatiform mole and chorionepithelioma. A five years study. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* ; **65** : 1021, 1937.

211. MATHIEU (A.) et PALMER. — Early diagnosis of the chorionepithelioma. *Surg. Gyn. a. Obst.* ; **61** : 336, 1935.
212. MATHIEU (A.), PALMER (A.) et HOLMAN (A.). — The Friedman pregnancy test. *Northwest Med.* ; **31** : 215, 1932.
213. MATTEACE. — Errore diagnostico in tema di mola vescicolare. *Clin. Ostet.* ; n° 39 : 327, 1937.
214. MAYES (B.). — Hydatiform mole and chorionepithelioma, a new method of diagnosis and prognosis. *Med. Journ. Austral.* ; **2** : 603, 1932.
215. MAZER et EDEIKEN. — The value of Ascheim-Zondek reaction in the diagnosis and prognosis of chorioepithelioma. *Am. J. Obst. a. Gyn.* ; **26** : 195, 1933.
216. MAZZA (H.) et COLINA (C. de la). — Mola hidatiforme y corioepitelioma. Reacciones hormonal Su valor diagnostico e pronostico. *Semana med.* ; **42** : 1000, 1935.
217. MELOT. — Un cas de chorio-épithéliome guéri par les radiations. *Bruxelles Médical* ; **17** : 1407, 1937.
218. MENICUCCI (P.). — Syncytioma malignum. *Rev. de Gyn. e d'Obst.*, Brésil, n° 1, janv. 1934.
219. MERGER. — Le chorio-épithéliome malin. Etude séméiologique. *Bull. Méd.* ; **44** : 659, 1932.
220. MERGER. — Contribution à l'étude du chorio-épithéliome. *Thèse Paris*, 1932.
221. MERGER. — Article Chorio-épithéliome in *Encyclopédie Médico-Chirurgicale. (Obstétrique, t. 2, p. 570, édition 1934).*
222. MERLE. — Le diagnostic biologique de la grossesse à l'aide du test d'Adèle Brouha. *Thèse de Lyon* 1932.
223. MICHAUD. — De l'intérêt des réactions de Ascheim-Zondek et Friedman-Brouha dans les suites de la môle hydatiforme. *Thèse Lyon*, 1935.
224. MIZUNO (K.). — Ectopic chorionepithelioma generating in nullipara *Japan J. Obst. et Gyn.* ; **15** : 258, 1932.
225. MOLINENGO. — Corioepitelioma successivo a mola vescicolare ; diagnosi clinica, diagnosi bio-ormonale. *Gynecologia* ; **4** : 45, 1938.

226. MOLOTKOW. — Zur Gewebsherkunft chorionepitheliomähnlicher Geschwülste. *Virchows Arch. f. path. Anat.* ; **288** : 317, 1933.
227. MOMIGLIANO. — Contributo alla patogenesi del corionepitelioma primitivo del canale cervicale. *Ann. di Ostet. e Ginec.* ; **58** : 533, 1936.
228. MORILLO-UNA (Luis). — La eliminacion con la orina de hormonas gonadotropas prehipofisarias en caso de mola vesicular y corioepitelioma y su valor clinico. *Arch. de med., cir. y especialid.* ; **37** : 1257, 1934.
229. MOROSI. — Une observation rare de môle vésiculaire et considérations sur les opérations destructives après môle vésiculaire. *Arch. di Ostetr. e Ginec.* ; **40** : 750, 1933.
230. MORTENSEN. — Môle hydatiforme avec chorio-épithéliome. *Ugesk. f. Laeger* ; **100** : 344, 1938.
231. MOTTA (G.). — Sull'influenza del corionepitelioma sull'azione mammaria e sul determinismo della funzione mammaria in generale. *Arch. di Ostet. e Ginec.* ; **21** : 459, 1934.
232. MOTTA (G.). — Contributo alla conoscenza delle mole vescicolari ectopiche (mole destruyente del tratto interstiziale della tuba). *Arch. di Ostet. e Ginec.* ; **42** : 359, 1935.
233. MUNDELL (J. J.). — Chorioma (chorioadenome type). *Am. J. Obst. et Gyn.* ; **31** : 539, 1936.
234. NABUCO DE GOUVEA. — Contribution à l'étude du chorio épithéliome. *Gynécologie si Obstetrica*, n°s 9-10, juin-juillet 1934.
235. NASON (J. M.). — Application of the Friedman pregnancy test in diagnosis of hydatiform mole and chorionepithelioma. *J. Kansas M. Soc.* ; **37** : 91, 1936.
236. NELSON et SHELTON. — Lutein cysts associated with Chorioma. *J. Michigan M. Soc.* ; **37** : 39, 1938.
237. NEMETH (L.). — Chorio-épithéliome intra-oculaire. *Orvosi hetil* ; **78** : 690, 1934.

238. NEUMANN (H. O.). -- Diagnostische und prognostische Bedeutung der Asheim-Zondek'schen Reaktion bei Blasenmole und Chorionepitheliom. *Archiv. f. Gynäk.* ; Bd. CXLVII, n° 2.
 239. NYST (M. E. E.). — Mola hydatidosa, chorionepithelioma en reactie van Ehrardt-Friedman. *Geneesk. Gids.* ; **11** : 1176, 1933.
 240. OGILVIE et MACKENSIE. — Malignant hemangioendothelioma later diagnosed as chorionepithelioma. **25** : 271, 1936.
 241. OKASAKI. — Chorio-épithéliome ectopique primitif du vagin après une opération de Porro pour môle hydatiforme. *Okayama Igakkai Zasshi* ; **47** : 2097, 1935.
 242. OPOCHER. — Corioepitelioma ectopico susseguente a gravidanza a parto a termino. *Riv. d'Ostet. e Ginec. prat.* ; **20** : 73, 1938.
- Voir aussi :
- Considerazioni sopra un caso di corioepitelioma ectopico susseguente a gravidanza a termine e parto normale. *Atti. Soc. ital. di Ostet. e Ginec.* ; **34** : 315, 1938.
243. O'SHEA (R. J.). — Chorionepithelioma. *West. J. Surg. Obst. a. Gyn.* ; **42** : 67, 1934.
 244. OSWALT et WISE. — Chorionepithelioma. *South Surgeon.* ; **6** : 104, 1937.
 245. PALERMO (L. M.). — Anaplastic Choriocarcinoma of high malignant type following incomplete abortion. *J. M. Inst. Homeop.* ; **25** : 309, 1932.
 246. PASCALE (M.). — Su di un caso di mola vesicale recidivante e consecutivo corionepitelioma. *Riv. d'Ostet. e. Ginec. prat.* ; **16** : 122, 1934.
 247. PAZOUREK (J.). — Ochorionepithelioma hardla delozniko. *Rev. tchécoslovaque de Chir. et Gyn.*, n° 3, 1932. — Analyse in *Gyn. et Obst.* ; **38** : 411, 1936.
 248. PAZOUREK (J.). — Chorio-épithéliome du col utérin. *Rozhledy chir. a Gynäk.* ; **11** : 176, 1932.

249. PAZOUREK. — Chorio-épithéliome ectopique primitif de la vessie. *Lijecn. vjes.* ; **54** : 310, 1932.
250. PEARSE et FRASER. — Chorionepithelioma of uterine tube. *Am. J. Obst. and Gyn.* ; **35** : 1046, 1938.
251. PEGNOW (G. W.). — La réaction d'Ascheim-Zondek dans la môle et le chorio-épithéliome. *Ginecologia i Accoucheurstvo*, mars-avril 1932, p. 26, n° 2.
252. PEIGHTAL (T. C.). — Chorionepithelioma of the uterus. *Am. J. Obst. a. Gyn.* ; **24** : 435, 1936.
253. PETTINGER (C. F.). — Chorionepithelioma. *M. J. Australia* ; **1** : 435, 1936.
254. PHANEUF. — Hydatiform and chorionepithelioma. *New. England J. M.* ; **217** : 770, 1938.
255. PIHIPP. — Ein ektopisches Chorionepitheliom. *Zentr. f. Gynäk.* ; **59** : 2, 1935.
256. POUEY (E.) et DOMINGUEZ (C. M.). — Contribucion al tratamiento del corionepitelioma (Clinica y Anatomia Patologica). *Boletin oficial de la Liga Uruguaya contra el cancer genital femenino* ; **13** : 3, 1938.
257. PRESTON (Willard F.) et GAY (Douglas M.). — Primary chorioma of the ovary. *Am. J. Obst. a. Gyn.* ; **33** : 651, 1937.
258. PURJE, KESE et COJA. — Môle hydatiforme : contribution à l'étude de l'hormone hypophysaire gonadotrope. *C. R. de la Soc. de Biol.* ; **115** : 1701, 1934.
259. RAMOS. — Chorio-épithéliome malin. *Soc. de Méd. de Paris*, 26 mars 1938.
260. RAZEMON et BOURY. — Un cas de chorio-épithéliome. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.* ; **21** : 473, 1932.
261. REBOILO et AGÜERO. — Valor diagnostico y pronostico de las reacciones hormonales en la mola y corioepitelioma. *Mundo med.* ; **14** : 964, 1932.
262. REBOLLO et DOMINGUEZ. — Algunas observaciones sobre hormonas sexuales y su aplicacion en el diagnostico

y pronostico de la mola y corioepithelioma. *Progresos de la Clin.*, Madrid ; **41** : 301, 1933.

263. REEB, NERSON et KLEIN. — Un taux élevé de gonadostimuline dans les urines d'une gestante permet-il toujours de conclure à une môle hydatiforme. *Gynec. et Obst.* ; **30** : 304, 1934.
264. REICHELT (Otto). — Penetrierende Blasenmole. *Wiener Kl. Wochenschrift* ; **45** : n° 5, 29 janv. 1932.
265. REMLINGER et BAILLY (J.). — La pratique du diagnostic biologique de la grossesse. *Biol. Med.*, nov. 1934.
266. REMMELTS (R.). — Mola hydatidosa en chorionepitheliom. *Nederl. tijdsch. v. Geneesk.* , **79** : 4028, 1935.
367. REMZI (Tevfik). — Zur Frage der Bildungstätte der gonadotropen Wirkstoffe des Schwangerenharnes. *Zentr. f. Gynäk.* ; **58** : 1962, 1934.
268. REMZI et NASCHID EREZ (H.). — A propos de la guérison spontanée du chorio-épithéliome. *Bull. Ass. fr. pour étude du cancer*, 28^e année, XXIV, p. 331, 1935.
269. RICHE, MOURGUE-MOLINES, RICHON et CABANAC. — Un cas de chorio-épithéliome. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.* ; **21** : 238, 1932.
270. ROEST. — Chorionepitheliom. *Nederlandsch Tijdsch. v. Geneesk.* ; **81** : n° 4, 4 déc. 1937.
271. ROSENSTEIN (W.). — Die Bedeutung der Ascheim-Zondek'schen Reaktion für die Indikationsstellung nach Blasenmole. *Zentr. f. Gynäk.* ; **57** : 1380, 1933, et *Arch. f. Gynäk.* ; **153** : 320, 1933.
272. RUCZISKA (J.). — Chorionepitheliom und Mola hydatidosa aus dem Gesichtspunkte der quantitativen Hormonbestimmung. *Arch. f. Gynäk.* ; **160** : 76, 1935.
273. RUST (W.). — Chorionepitheliom. — Gesellschaft f. Geburt. u. Gyn., Berlin, 12 fév. 1937. *C. R. Monats. f. Geb. u. Gyn.* ; **108** : 232, 1938.
274. SA (Pedro). — Chorionepithelioma con Ascheim-Zondek positivo. *Revista de Ginec. e d'Obst.* ; **27** : 306, 1933.

275. SALACZ (P.). — Un cas rare de chorio-épithéliome. *Orvosi hetil.* ; **78** : 255, 1934.
276. SALISBURY (W.). — Chorionic carcinoma. *British M. J.* , **2** : 916, 1933.
277. SAVIGNONI (F.). — Su di un caso di corionepitelioma della tromba (corionepitelioma da gravidanza extra-uterina). *Passegna d'Ostet. e. Ginec.* ; **42** : 661, 1933.
278. SCHAANING (C. K.). — Chorionepithelioma with unusually long latency. *Med. rev. Bergen.* ; **48** : 253, 1931.
279. SCHONECK. — Ascheim-Zondek in rabbits. *Am. J. Obst. a. Gyn.* ; **23** : 712, 1932.
280. SCHUMANN et VOEGELIN. — Chorionepithelioma with especial reference to its relative frequency. *Am. J. Obst. et Gyn.* ; **33** : 473, 1937.
281. SCHWALM (H.). — Chorionepitheliom und Ascheim-Zondek-Reaktion. *Zentr. f. Gynäk.* ; **58** : 1212, 1934, et *Zeitschr. f. Geb. u. Gyn.* ; **108** : 419, 1934.
282. SCHWARTZ. — Chorionepitheliom des Ovariums. — Verein deutscher Aertzte in Prag 25 mai 1934. *C. R. in München Med. Woch.* ; **81** : 1370, 1934.
283. SCHWARTZ (H.) et FREUND (G.). — Chorionepitheliom des Ovariums mit ungewohnte, Nebennierenbefunden. *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path.* ; **94** : 602, 1934.
284. SCRIBA. — Chorionepithelioma malignum. *München. med. Wochens* ; **85** : n° 21, 1938.
285. SEARS (John B.). — Ectopic chorionepithelioma. Report of a case in which the lesion was situated in the jejunum. *Ann. Surg.* ; **97** : 910, 1933.
286. SHERMAN (J. T.). — A study of seventy-eight patients with hydatiform mole. *Am. J. Obst. a. Gyn.* ; **29** : 237, 1935.
287. SUYODA (Z. et H.). — Atypic chorionepithelioma with negative hormone reactione. *Jap. Journ. Obst. a. Gyn.* ; **20** : 203, 1937.

288. SIEGMUND. — Erfahrungen mit der biologischen Schwangerschaftsreaktion am Kaninchen. *Wiener Klin. Woch.* ; n° 1, 6 janv. 1933.
289. SIEGMUND. — Ueber biologische auswirkungen von Hormonen in Luteincysten bei Blasenmole und Chorionepitheliom. *Zentr. f. Gynäk.* ; **58** : 1097, 1934.
290. SIEGMUND (H.). — Pubertas praecox als Folge chorionepitheliomatöser Wucherungen. *Archiv. f. Gynäk.* ; Bd. CXLIX, n° 2.
291. SIMARD (L. C.). — Primary chorionepithelioma of the ovary. Report of two cases. *Am. J. Cancer* ; **30** : 298, 1937.
292. SLAVIK. — Métastase d'un chorio-épithéliome malin dans la choroïde. *Cazop. lek. cesk.* ; **72** : 756, 1933.
293. SMITH (G. V. et O. W.). — Comparatively low level of estrin (female sex hormone) in cases of chorionepithelioma. *Proc. Soc. Exp. biol. a. Med.* ; **32** : 847, 1935.
294. SMITH (O.). — Ascheim-Zondek test in diagnosis of chorionepithelioma. *Glasgow Med. J.* ; **124** : 12, 1935.
295. SOETARSO (B.). — Chorio-épithéliome avec réaction de grossesse négative. *Geneesk. tijdsch. v. Nederl. Indië* ; **77** : 3067, 1937.
296. SOMMER (St.). — Zur klinik der Blasenmole. *Med. Klin.* ; 1934, n° 28.
297. SORESI (A. L.). — Chorionepithelioma of the jejunum. *Am. J. of Cancer* ; **28** : 583, 1936.
298. SPITZER (Waller). — Verhalten und Klinische Bedeutung des Auscheidung der gonadotropen Hypophysenvorderlappenhormone beim chorionepitheliom. *Zentr. f. Gynäk.* ; **59** : 859, 1935.
299. STEIGELMANN (L. G.). — Ueber ein Fall von Chorionepitheliom. *Zentr. f. Gynäk.* ; **60** : 1638, 1936.
300. STEIN (H.). — Primary choriocarcinoma of fallopian tube, with report of a case. *Am. J. Obst. a. Gyn.* ; **23** : 416, 1932.

301. STÖCKL (E.). — Über ein mikroskopisches Hypophysenbild bei Chorionepithelioma malignum. *Zentr. f. Gynäk.* ; **58** : 2614, 1933.
302. STÖCKL (E.). — Chorionepitheliom während der Schwangerschaft mit Uteruszerreissung. *Virchow's Arch.* ; **287** : 90, 1933.
303. STÖCKL (E.). — Biologischer und röntgenlogischer Nachweis von Metastasen bei einem Chorionepithelioma malignum. *Monatschr. f. Geburtsh. u. Gynäk.* ; **100** : 33, 1935.
304. STÖCKEL. — Malignes Chorionepitheliom. *München Med. Woch.* ; **81** 1670, 1934.
305. SUHONEN (A.). — Difficultés du diagnostic dans un cas de Chorio-épithéliome du vagin. *Acta Soc. med. fenn. duodecimi* ; **23** : 1, 1935.
306. SUZOR. — Le chorio-épithéliome. Ses causes, sa fréquence, ses symptômes. Application des méthodes biologiques pour en faire le diagnostic. *Revue Med. fran.*, n° 6, juin 1936.
307. SYMEONIDIS (A.). — Zur Frage der extragenitalen teratogen Chorionepithelioma und chorionepitheliomähnlichen Geschwülste. *Zentr. f. Pathologie* ; **62** : n° 6, 1935.
308. SZÜTS (A. von). — Autolytische Vorgänge im Bau des malignen Chorionepithelioms. *Zentr. f. Pathologie* ; **61** : n° 10, 1934.
309. TAKAICHI (T. T.). — Syncytioma malignum. *J. Orient. Med.* ; **21** : 32, 1934.
310. TAKAICHI. — Syncytioma malignum attended by metastasis on vaginal wall. *J. Orient. Med.* ; **25** : 84, 1936.
311. TAKETOMI. — Quantitative examination in case of malignant chorionepitheliom. *J. Orient. Med.* ; **20** : 21, 1934.
312. TAKETOMI (K.). — Quantitative study of pregnancy reaction in a case of malignum chorionepithelioma. *J. Oriental Med.* ; **20** : 99, 1934.

313. TASHIMA (H.). — Ueber die Silverreaktion des Schwangerschaftsuterus, der Placenta und der Placentageschwülste. *Trans. Soc. Path. Jap.* ; **24** : 300, 1934.
314. TASSOVATZ. — Hémorragie intrapéritonéale par chorio-épithéliome. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.* ; **23** : 380, 1934.
315. TASSOVATZ et MIRANITCH. — L'importance du dosage biologique de la gravidine pour le diagnostic et le pronostic de la môle et du chorio-épithéliome. *Medicinsky Pregled.* ; **10** : n° 11, nov. 1935.
316. TASSOVATZ et MIRANITCH. — Valeur diagnostique du dosage biologique de l'hormone gonadotrope du sérum sanguin dans un cas histologiquement douteux du chorio-épithéliome. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.* ; **25** : 772, 1936.
317. TCHARKVIANI (J.). — Un cas de chorio-épithéliome survenu après une môle destructrice et guéri par les rayons X. *Journal Accouchersta i Jenkikh Boleszney.* ; **43** : 109, 1932.
318. TERADA (E.). — On ectopic chorionepithelioma malignum complicated by pregnancy. *Jap. J. Obst. a. Gyn.* ; **16** : 121, 1933.
319. THOMAS (R. C.). — Chorionic carcinoma with report of a case following ruptured tubal gestation. *Brit. M. J.* ; **2** : 590, 1934.
320. TRETTENERO (M.). — Reazione di Friedman e corio-epitelioma. *Riv. ital. di Ginec.* ; **14** : 335, 1932.
321. USANDIZAYA et DIAZ-MUNIO (C.). — El diagnostico biologico del corioepitelioma. *Rev. espan. Obstetr.* ; **18** : 205, 1933 ; et *Arch. de med. cir. y especialid.* ; **35** : 921, 1932.
322. UYENO (H.). — Culture de tissus à partir d'un cas de chorio-épithéliome. *Nippon Fujinkagakkai Zassi* ; **28** : 58, 1933.
323. VALLÉE (A.) et ROY (F.). — Un cas d'hématome périrénal gauche d'origine néoplasique avec métastases pulmonaires. *Bull. Soc. Méd. des Hôp. Univ. de Québec*, p. 105, 1933, Avril.

324. VAN CAUWENBERGHE (A.). — Kystes et œdèmes des ovaires dans leurs rapports avec la gravidité pathologique. *Ann. et Bull. Soc. roy. de méd. de Gand* ; **11** : 28, 1932; et *Rev. belge sc. med.* ; **4** : 287, 1932.
325. VAN DER MOLEN. — Evolution de la môle hydatiforme et chorio-épithéliome par rapport à cinq observations. *Geneesk. tijdschr. v. Nederl. Indie* ; **77** : 2713, 1937.
326. VAUDESCAL et MARTIN. — Un cas de chorio-épithéliome. *Soc. Médico.Chir. des Hôp. libres* (séance du 3 mars 1936).
327. VERMEESCH, BOURG et ROCMANS. — Essais de dosage de la gravidine à divers stades de la grossesse normale et pathologique. *Soc. Belge d'Obst. et Gyn.*, janv 1933.
328. VERMELIN et LACOUR (Mlle). — Tumeur placentaire. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.* ; **22** : 647, 1933.
329. VIANA. — L'avenir des femmes atteintes de môle hydatiforme. *Riforma med.* ; 1932, n° 38.
330. VIANA (O.). — Observations sur un cas de chorio-épithéliome. *Ann. di Ostet. e Gynec.* ; **58** : 883, 1936.
331. VIENNOT-BOURGIN. — A propos d'un cas de chorio-épithéliome. *Bull. Med.* ; **47** : 392, 1933.
332. VIGNALI. — Sindrome non comune da metastasi multiple di chorion-epitelioma (considerazioni cliniche e rilievi isto-patologici). *Ann. di Ostet. e gynec.* ; **58** : 769, 1936.
333. VIGNALI. — Ulteriore contributo allo studio clinico-anatomico e istopatologico del chorion-epitelioma. *Ann. di ostet. e gynec.* ; **58** : 1351, 1936.
334. VIGNES et LÉMANT. — Utilisation clinique du Prolan-diagnostic. *Progrès Médical*, n° 53, 24 déc. 1932.
335. VIGNES et LÉMANT. — Mécanisme du prolan-diagnostic. *Progrès Médical*, n° 2, 14 janv. 1935.
336. VIKING (B.). — Opération précoce dans un cas de chorio-épithéliome se développant après une môle. *Ugeskrift for Laeger* ; **99** : 853, 1937.

337. VIOLET. — Chorio-épithéliome malin après une fausse-couche. Hystérectomie vaginale. *Lyon Médical* ; **110** : 729, 1933.
338. VIOLET. — A propos des chorio-épithéliomes. *Lyon Médical* ; 1937.
339. VOICU (I.) et POPA (R.). — Hémorragie intrapéritonéale mortelle due à la rupture d'un nodule métastatique dans un cas de chorio-épithéliome atypique. *Rev. de Chir.*, Bucharest ; **38** : 114, 1935.
340. VORON et BROCHIER. — Application à la clinique du test d'Adèle Brouha. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.* ; **21** : 1932.
341. VORON et PIGEAUD. — Intérêt de la réaction de Zondek et Ascheim en cas de chorio-épithéliome. *Lyon Médical* ; **152** : 172, 1933.
342. WEBER, STOLZ et REEB. — A propos d'un cas assez particulier de chorio-épithéliome malin, après un accouchement à terme. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.* ; **27** : 156, 1938.
343. WEGELIN (C.). — Ueber die Verscheppung von Chorion-epithel in die Vulva bei Blasenmole. *Schweitz. med. Woch.* ; **19** : 1196, 1936.
344. WEI (I. C.). — Malignant Chorionepithelioma. *Nagasaki Igakkwai Zassi* ; **11** : 868, 1933.
345. WERNER WINTER (Egon). — Zur Klinik der Blasenmole und des Chorionepithelioms. *Zeitschrift f. Geb. und Gynäk.* ; Bd. CVII, Heft 2, 1934.
346. WICZINSKI. — Etude de l'anthyphopfyse dans les cas de chorio-épithéliome. *Ginek. Polska* ; janvier-mars 1935, p. 1.
347. WILLIAMS. — Chorionepithelioma of fallopian tube. *Am. J. Obst. and Gyn.* ; **35** : 863, 1938.
348. WILLIAMSON (J. C. F. L.). — Chorionepithelioma. *St. Barth. Hosp. J.* ; **39** : 90, 1935.
349. WINTZ. — Diagnose Behandlung und Erfolge bei Karzinomen der Genitalorgane und der Mamma, bei Sar-

- kommen und beim Chorionepitheliom. *Ärtzliche Bezirksverein, Erlanger* 25 février 1932. *C. R. in München. Med. Woch.* ; **79** : 1055, 1932.
350. WINTZ (H.). — Roentgentherapie pour chorio-épithéliome malin. *Vestn. Rentgenol.* ; **10** : 163, 1932.
351. WOLFF NIETTO (A.). — Diagnostico biologico do chorio-epithelioma. *Rev. de Gyn. e d'Obst.* (Brésil) ; **28** : 81, 1934.
352. WOOD (G.). — Diagnostico y pronostico de la mola hidatiforme y del corioepitelioma mediante la reaccion biologica del embarazo. *Bol. Soc. de Chir. de Chile* ; **10** : 339, 1932.
353. WOOD (Walter) y AGUILAR PAVEZ. — Chorio-épithélioma de la trompa con propagacion hacia la cavidad pelviana. *Bol. de la Soc. Chilene di Obst. y Ginec* ; **2** : 54, 1936.
354. ZONDEK. — Maligne Hodentumoren und Hypophysenvorderlappenhormone. *Klinische Woch.* ; n° 7, 1932.
355. ZONDEK (B.). — Gonadotropic hormone in the diagnosis of chorionepithelioma. *J. Am. Med. Ass.* ; **108** : 607, 1937.
356. ZOOON (J. J.). — Hautmetastasen beim Chorionepitheliom. *Dermat. Wochensch.* ; **1** : 433, 1936.
-

Table des Matières

<i>Introduction</i>	15
HISTORIQUE	17
DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	25
Diagnostic qualitatif	25
Diagnostic quantitatif	31
DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE	43
Curettage biopsique	44
Biopsie d'un nodule métastatique	50
Pronostic histologique de la môle	52
DIAGNOSTIC CLINIQUE	59
Les éléments du diagnostic positif	59
Le diagnostic du chorio-épithéliome devant les complications	73
Les erreurs de diagnostic	76
OBSERVATIONS	79
DISCUSSION GÉNÉRALE	97
<i>Conclusions</i>	109
<i>Bibliographie</i>	113

IMPRIMERIE DE TREVoux

G. Patissier

—
1939

